CAPITOLUL 6

BRONŞITELE CRONICE ACUTIZATE

Bronşitele cronice acutizate reprezintă o importantă problemă de sănătate publică, deoarece determină un absenteism profesional important şi numeroase spitalizări.

DEFINIȚIE ȘI CLASIFICĂRI

Bronşita cronică (BC) constă în prezenţa de tuse şi expectoraţie timp de 3 luni pe an, cel puţin 2 ani consecutiv.

Bronşita cronică acutizată (BCA) presupune exacerbarea simptomelor clinice de BC (triada Anthonisen): creşterea volumului sputei, creşterea purulenţei sputei şi apariţia sau agravarea dispneei. Uneori BCA se poate însoţi de febră sau hemoptizii. Acutizările de BC sunt declanşate de infecţii virale sau bacteriene, inhalarea de poluanţi atmosferici sau substanţe alergizante. Frecvenţa acutizărilor reprezintă un factor important în evaluarea severităţii BC. O BC este apreciată ca moderată când are 3 acutizări pe an şi severă la peste 6 acutizări pe an.
În timp, BC poate evolua către obstrucţie bronşică permanentă şi insuficienţă respiratorie cronică (IRC).

Sindromul de obstrucţie bronşică sau sindromul ventilator obstructiv (SVO) se caracterizează printr-un VEMS mai mic de 80% din valoarea teoretică sau prin dispnee de efort.

Sindromul de IRC se defineşte prin hipoxemie de repaus în condiţii bazale.

BC pot fi clasificate în următoarele categorii[23]:

1. **Bronşita cronică simplă**: tuse productivă zilnică, timp de 3 luni consecutiv pe o perioadă de 2 ani consecutiv. Pacientul nu prezintă dispnee, iar VEMS-ul în absenţa acutizării este mai mare de 80%.
2. **Bronşită cronică obstructivă**: BC asociată cu obstrucţie persistentă, parţial reversibilă la beta 2-mimetice, anticolinergice sau steroizi, însoţită sau nu de hipersecreţie bronşică sau emfizem pulmonar. Pacientul prezintă dispnee de efort şi/sau VEMS cuprins între 35-80% (în absenţa acutizării), fără hipoxie de repaus. Mecanismul apariţiei sindromului obstructiv este complex: reducerea calibrului căilor aeriene periferice şi/sau centrale, emfizem pulmonar, hiper-reactivitate bronşică.
3. **BC obstructivă şi insuficienţă respiratorie cronică**: BC asociată cu hipoxie de repaus în absenţa acutizării. Pacientul prezintă dispnee de repaus, o scădere persistentă a VEMS sub 35% din valoarea teoretică şi hipoxemie de repaus persistentă.

4. **Supuraţie bronşică cronică**: BC cu acutizări frecvente şi spută purulentă permanentă.

BC şi emfizemul pumonar (EP) sunt componente ale bronhopneumopatiei cronice obstructive (BPCO).

BPOC este definit de către *American Thoracic Society* (ATS) ca un sindrom de obstrucţie aeriană cauzat de bronşita cronică şi emfizemul pulmonar.

Ea are o evoluţie progresivă, cu repetate acutizări.

EPIDEMIOLOGIE

În SUA[6], 12,5 milioane de indivizi suferă de BC. BPOC afectează 20-30 milioane de indivizi, iar în ultimii 15 ani s-a înregistrat o creştere cu 42% a numărului de cazuri. BPOC reprezintă actualmente a 4-a cauză de deces, iar rata mortalităţii a crescut cu 70% faţă de 1966, spre deosebire de bolile cardiace şi cerebrovasculare a căror mortalitate a scăzut. Se apreciază că 4-6% din bărbaţii adulţi albi şi 1-3% din femeile albe adulte suferă de BPOC.

În Europa, mai ales în Anglia, prevalenţa BPOC este mai mare decât în SUA[6].

În SUA[6], acutizările de BC determină anual 14 milioane de consultaţii medicale şi 500.000 spitalizări, reprezentând a 2-a cauză de absenteism profesional. Costul anual al BPOC este estimat la 24 bilioane de $, incluzând spitalizarea şi absenteismul.

ETIOLOGIE

1. Etiologia BC şi BPOC

Principala cauză de BC şi BPOC este fumatul activ, după care urmează fumatul pasiv, poluanţii atmosferici (monoxid de carbon, oxizi de sulf, ozon), noxele inhalatorii profesionale (gaze, fum, praf) sau casnice (fum degajat de arderea lemnului), astmul bronşic, antecedentele familiale de boli cronice bronhopulmonare cu bază genetică (deficit de alfa1-antitripsină, deficite de imunoglobuline, dischinezia ciliară primară), infecţiile respiratorii frecvente în copilărie.

2. Rolul infecţiei în acutizările BC

Se apreciază că numai 42-61% din acutizările de BC sunt de cauză infecţioasă[23].

Cauzele acutizărilor de BC sunt multiple:

- factori de mediu: fumatul, poluanţii atmosferici, expunerea la noxe inhalatorii profesionale, expunerea la alergeni;
- infecţii virale sau bacteriene;
- patologii asociate: astmul bronşic subclinic, insuficienţă cardiacă stângă, aritmii cardiace, embolia pulmonară, pneumotorax, reflux gastro-esofagian.

Deşi majoritatea acutizărilor bronşitice sunt puse pe seama unei infecţii, şi tratate cu antibiotice, etiologia infecţioasă şi beneficiul antibioticoterapiei sunt în majoritatea cazurilor greu de dovedit[5]. Numeroase studii au demonstrat că infecţia pare să nu intervină în evoluţia BC/BPOC către un sindrom ventilator obstructiv şi insuficienţă respiratorie[5].

Rolul redus şi controversat al infecţiei în acutizările de BC şi BPOC este susţinut de următoarele observaţii:

- Examenul citologic cantitativ al sputei, efectuat periodic timp de ani de zile, a arătat concentraţii mari de polimorfonucleare pe tot parcursul bolii, atât în timpul acutizărilor bronşitice, cât şi în absenţa acestora[10,11].
- Biopsiile au arătat că în BC există o importantă inflamaţie a mucoasei şi peretelui bronşic, cu creşterea numărului de macrofage şi de limfocite CD4 şi CD8[12,13].
- Multiple studii bazate pe metoda culturilor cantitative au măsurat periodic, timp de ani de zile, încărcătura bacteriană din spută la pacienţii cu BC. S-a observat o încărcătură bacteriană mare dar similară catitativ pe tot parcursul bolii, atât în timpul acutizărilor, cât şi în absenţa acestora *(tabelul 6.1.)*[14].

Tabelul 6.1. *Studii microbiologice efectuate în timpul acutizărilor de BC şi în absenţa acutizărilor*[14]

	BC acutizate		BC non-acutizate	
	Nr.	Pozitive	Nr	Pozitive
Culturi virale	116	38 (32%)	4034	35 (0,9%)
Culturi bacteriene				
- *S. pneumoniae*	86	32 (37%)	1267	419 (33%)
- *H. influenzae*	86	49 (57%)	1267	759 (60%)
- *S. aureus*	86	12 (14%)	1267	232 (18%)
- Bacili gram negativi	86	25 (29%)	1267	598 (47%)
Culturi fungice	86	25 (29%)	1267	232 (18%)
Culturi cantitative (*S. pneumoniae* >10^6)	83	21 (25%)	1240	228 (18%)

Studii similare efectuate asupra secreţiilor bronşice prelevate de la bolnavi cu BC non-acutizate prin metode protejate, care să evite contaminarea cu bacterii din flora saprofită bucofaringiană au arătat rate înalte de colonizare bacteriană a căilor aeriene inferioare, fapt neîntâlnit la indivizii sănătoşi[15]. Bacteriile izolate cel mai des au fost: *S. pneumoniae, H. influenzae, streptococi alfa-hemolitici* şi *H. parainfluenzae*. Această observaţie demonstrează că pe baza culturilor (chiar şi cantitative) efectuate din secreţiile bronşice nu se poate diferenţia o acutizare de BC de o BC non-acutizată.

- O sinteză a rezultatelor unui număr mare de studii, care au urmărit evaluarea eficienţei antibioticoterapiei în BCA, nu au demonstrat clar beneficiul antibioticului faţă de placebo. Antibioticele studiate au fost amoxicilina, tetraciclina, cotrimoxazolul şi cloramfenicolul. Studiile au fost neomogene şi nu au îndeplinit întotdeauna criteriile ştiinţifice de randomizare pentru studii controlate placebo. În *tabelul 6.2.*[16] sunt prezentate rezultatele a 9 studii, considerate corecte, care au fost selectate din 214 studii efectuate între 1955-1994.

Tabelul 6.2. *Eficienţa antibioticoterapiei în Bronşitele cronice acutizate: Metaanaliză*[16]

Studiu	Nr. bolnavi	Spitalizaţi (Sp) Nespitalizaţi (NSp)	Antibiotic	Criterii de urmărire a eficienţei	Rezultate
Elmes, 1957	113	NSp	Tetraciclină	Zile de boală	NS
Berry, 1960	33	NSp	Tetraciclină	Simptome	S
Fear, 1962	119	NSp	Tetraciclină	Simptome	NS
Elmes, 1965	56	Sp	Ampicilină	PEFR	NS
Peterson, 1967	19	Sp	Cloramfenicol	PEFR	NNS
Pines, 1968	149	Sp	Tetraciclină	Simptome PEFR	S
Nicotra 1982	40	Sp	Tetraciclină	Zile de boală PEFR	NS
Anthonisen, 1987	310	NSp	Cotrimoxazol Amoxicilină Doxyciclină	Zile de boală PEFR	(p<0,01) S
Jurgensen, 1992	262	NSp	Amoxicilină	Simptome PEFR	NNS

PEFR – peak expiratory flow rate; S – beneficiu semnificativ statistic; NS – beneficiu nesemnificativ statistic; NNS – non-beneficiu

În studiul cel mai amplu, efectuat în 1987 de Anthonisen[17] s-a înregistrat un mic benefiu clinic al antibioticoterapiei, aflat la limita semnificaţiei statistice (accelerarea vindecării în 68% din cazurile tratate cu antibiotic, versus 55% pentru placebo). S-a remarcat de asemenea un mic beneficiu asupra PEFR, care a fost discret ameliorat (10,75 l/min) de antibioticoterapie. Acelaşi studiu[17] a arătat că acest beneficiu este mai evident în cazul subgrupului de pacienţi care întruneau toate cele 3 elemente definitorii pentru BCA: creşterea volumului expectoraţiei, accentuarea caracterului purulent al acesteia şi apariţia sau accentuarea dispneei *(tabelul 6.3.)*. Această ultimă observaţie sugerează că decizia asupra antibioticoterapiei în BCA trebuie luată numai după încadrarea pacientului în una din cele 3 categorii de risc.

Tabelul 6.3. *Eficienţa antibioticoterapiei în bronşitele cronice acutizate*[17]

Criterii definitorii pentru BCA	Beneficiu terapeutic		
	Nr. pacienţi	Placebo	Antibiotic
3 criterii	137	43%	63%
2 criterii	147	60%	76%
1 criteriu	67	70%	74%

Şcoala medicală franceză[7,23] consideră că o acutizare de BC este foarte probabil de origine infecţioasă atunci când pacientul prezintă febră asociată cu cel puţin 2 din elementele triadei Anthonisen.

Febra este un criteriu în favoarea originii infecţioase a acutizării. Din păcate ea este inconstant prezentă şi nu poate diferenţia o acutizare virală de una bacteriană. Intensitatea febrei nu este un argument în favoarea etiologiei bacteriene. Persistenţa febrei după a 4-a zi de boală este însă un argument important în favoarea etiologiei bacteriene. Prezenţa semnelor ORL (rinoree, disfagie) sugerează etiologia virală.

Cercetarea argumentelor în favoarea etiologiei bacteriene într-o BCA este importantă pentru decizia terapeutică asupra antibioticoterapiei.

3. Bacteriile izolate din secreţiile respiratorii la bolnavii cu BCA

În acutizările de BC necomplicată, examenul bacteriologic al sputei izolează bacterii patogene la 50-60% din pacienţi. Cele mai frecvente sunt *H. influenzae, H. parainfluenzae, S. pneumoniae* şi *M. catarrhalis*[1,4,5]. Utilizând metode de prelevare protejată a secreţiilor bronşice, care evită contaminarea cu flora orofaringiană, s-au izolat bacterii patogene în 25% din cazuri[6]. Ordinea frecvenţei bacteriilor izolate a fost similară cu cea din sputa expectorată[1] *(tabelul 6.4.)*. Este dificil de stabilit însă dacă este vorba despre o simplă colonizare cronică a mucoasei bronşice cu aceste bacterii sau de o infecţie reală. Principalii factori de risc pentru colonizarea bacteriană a căilor aeriene inferioare la un bolnav cu BPOC stabil sunt: fumatul, scăderea VEMS sub 50% şi infecţiile virale[6].

Tabelul 6.4. *Bacteriile patogene cele mai des izolate în Bronşitele cronice acutizate*[6]

Autor (An)	*Nr. pacienţi*	*H. influenzae* (%)	*M. catarrhalis* (%)	*S. pneumoniae* (%)
Chodosh (1992)	214	38	22	22
Bachand (1991)	84	30	11	21
Lindsay (1992)	398	50	19	17
Anzueto (1993)	124	48	13	16
Ball (1995)	84	52	13	17
Anzueto (1998)	673	28	18	7
DeBate (1998)	647	47*	10	7*

* *H. influenzae + H. parainfluenzae*

Leeper[8] a comparat frecvenţa bacteriilor izolate din BCA în 2 perioade diferite (1983-1989 vs 1990-1996), făcând o sinteză a 65 de publicaţii. În cei 13 ani studiaţi s-a remarcat o schimbare concretizată prin scăderea frecvenţei pneumococului şi creşterea frecvenţei *M. catarrhalis (tabelul 6.5.)*.

Tabelul 6.5. *Bacterii patogene izolate în BCA între 1983-1996*

	1983-1989 (n = 1560)	**1990-1996 (n = 7697)**	**p value**
H. influenzae *H. parainfluenzae*	37,4%	38,3%	NS
S. pneumoniae	20,3%	15,4%	$p < 0,0001$
M. catarrhalis	8,33%	12,6%	$p < 0,0001$
Enterobacteriaceae	11,3%	6,78%	NS

Multe studii[6,7] au arătat că în acutizarea BC intervin deseori virusuri (rinovirusuri, virusuri gripale şi paragripale, coronavirusuri, adenovirusuri). Infecţiile respiratorii virale, în special cele cu virus gripal A favorizează suprainfecţia bacteriană.

Studii serologice au demonstrat implicarea *Chlamydiei* şi *Mycoplasmei pneumoniae* într-un număr redus de acutizări de BC[6]. *Bordetella pertussis* poate fi uneori implicată[6].

La pacienţii cu BC complicate cu sindrom ventilator obstructiv s-a observat o creştere a frecvenţei izolării bacililor gram negativi enterici, a *Pseudomonas aeruginosa* şi a *Staphylococcus aureus*[1,4]. De asemenea, s-a remarcat o creştere a procentului de bacterii secretoare de betalactamaze, fenomen explicat probabil de tratamentele repetate cu antibiotice.

Eller[9] a studiat distribuţia a 3 grupuri de bacterii în funcţie de severitatea afectării pulmonare, care a fost împărţită în 3 stadii: stadiul I cu VEMS > 50%, stadiul II cu VEMS 35-50% şi stadiul III cu VEMS < 35%. El a observat că implicarea Enterobacteriaceelor, a *P. aeruginosa* şi a *S. aureus* a crescut progresiv odată cu gravitatea afectării pulmonare *(tabelul 6.6.)*.

Tabelul 6.6. *Distribuţia bacteriilor patogene implicate în bronşitele cronice acutizate în funcţie de gravitatea afectării pulmonare*[9]

	Stadiul I	Stadiul II	Stadiul III
S. pneumoniae şi alţi coci gram pozitivi	47%	27%	23%
H. Influenzae şi *M. catarrhalis*	23%	33%	13%
Enterobacteriaceae *P. aeruginosa* *S. aureus*	30%	40%	63%

Doern[1] a supravegheat între 1994-1996 rezistenţa la antibiotice a bacterilor izolate de la pacienţii cu BCA. El a constatat că:

- 36,4% din tulpinile de *H. influenzae* erau secretoare de beta-lactamază, iar 2,5% erau rezistente la ampicilină deşi erau non-secretoare de betalactamază;
- 95,3% din tulpinile de *M. catarrhalis* erau secretoare de betalactamază;
- 23,6% din tulpinile de *S. pneumoniae* aveau sensibilitate diminuată la penicilină, iar alte 14,1% erau rezistente la penicilină;
- 9,1% din tulpinile bacteriene izolate erau multirezistente la antibiotice.

Hickey a raportat în 1999 pentru SUA un procent de 42% tulpini de *H. Influenzae* secretoare de betalactamaze[6].

În SUA, conform rezultatelor unor studii[23] publicate în 2002, etiologia acutizărilor de BC este:

- virală în 20-40% din cazuri;
- *Chlamydia pneumoniae* în 5% din cazuri;
- *Mycoplasma pneumoniae* în sub 1% din cazuri;
- non-infecţioasă în restul cazurilor;
- rolul pneumococului, *H. influenzae* şi *M. catarrhalis* rămâne controversat.

PATOGENIE

1. Noţiuni generale de patogenie în BC şi BPOC

Emfizemul pulmonar (EP) apare ca urmare a pierderii elasticităţii pereţilor alveolari şi bronhiolari. Mecanismul intim este reprezentat de alterarea elastinei prin apari-

ţia unui dezechilibru între elastază care distruge elastina şi alfa 1-antitripsină (AAT) care inhibă elastaza. La un individ normal AAT este suficientă pentru a proteja elastina.

La indivizii cu deficit congenital de AAT, activitatea elastazei nu este inhibată, iar elastina va fi degradată, fenomen soldat cu apariţia EP familial. Se apreciază că 1 din 3000 de copii se nasc cu acest deficit şi că 1-3% din totalitatea cazurilor de EP sunt datorate deficitului de AAT[6].

EP al fumătorilor este cauzat de acelaşi dezechilibru între elastază şi AAT. Se pare că inhalarea fumului de ţigară stimulează eliberarea în exces a elastazei şi inhibă AAT[6].

Prin pierderea elasticităţii, o parte din bronhiole se vor îngusta sau colaba. În inspir, aerul va pătrunde către alveole, dar în expir el nu va mai putea fi eliminat, apărând o sechestrare de aer în pulmon soldată cu alterarea schimburilor gazoase.

În bronşita cronică (BC) apar următoarele modificări patologice: dilatarea, hipertrofia şi hiperplazia glandelor din submucoasă; hiperproducţie de mucus; îngroşarea membranei bazale; zone de metaplazie scuamoasă în locul epiteliului ciliat normal; infiltrat cu polimorfonucleare şi limfocite în mucoasă; bronhiolele pot fi obstruate cu mucus sau distorsionate prin procese de fibroză.

Fumatul antrenează următoarele modificări la nivelul bronhiilor şi bronhiolelor: leziuni inflamatorii şi fibroase; hiperproducţie de mucus; alterarea clearance-ului mucociliar; acumulare de secreţii bronşice, care va antrena tuse intermitentă. Această inflamaţie cronică a căilor aeriene inferioare indusă de fumat, va conduce în timp la instalarea sindromului de obstrucţie bronşică cronică şi la accelerarea ratei anuale de declin a VEMS. Pentru fumătorii care consumă 10-20 ţigări/zi, riscul de apariţie a tusei şi expectoraţiei cronice este de 40-50%. Acest risc creşte la 70-80% atunci când consumul de ţigări este de peste 2 pachete/zi. Creşterea vârstei şi infecţiile respiratorii repetate în copilărie reprezintă factori de risc suplimentari pentru fumători.

Bolnavii cu BPOC sunt mai susceptibili la acţiunea poluanţilor atmosferici faţă de indivizii sănătoşi. Astfel, poluarea atmosferică amplifică simptomatologia respiratorie şi numărul de spitalizări pentru pacienţii cu BPOC.

2. Rolul patogenic al infecţiei în BPOC

Dacă rolul patogenic al fumatului este bine stabilit şi acceptat, rolul infecţiei reprezintă încă o problemă controversată.

Fumatul, infecţiile virale şi bacteriene produc leziuni ale epiteliului respirator ciliat, soldate cu apariţia de largi arii lipsite de cili. Astfel va apare o alterare a clearance-ului mucociliar, care va favoriza ataşarea şi multiplicarea bacteriană. Clearance-ul mucociliar reprezintă primul mecanism de apărare al căilor respiratorii împotriva particulelor inhalate, inclusiv bacterii.

În 1992, Murphy[18] a propus ipoteza *„cercului vicios“* declanşat de prezenţa infecţiei cronice sau a colonizării bacteriene, care ar întreţine o eliberare continuă de mediatori ai inflamaţiei. Inflamaţia persistentă generată de infecţie ar duce în timp la degradarea progresivă a funcţiilor pulmonare *(figura 6.1.)*.

În timpul acutizărilor de BPOC, neutrofilele în exces secretă elastază şi radicali liberi de oxigen, care vor stimula producţia de mucus şi vor produce leziuni epiteliale. Leziunile epiteliale se pot „repara“ vicios, cu producerea de noi suprafeţe bogate în carbohidraţi, care vor reprezenta situsuri de legare pentru unele bacterii patogene *(H.*

influenzae, P. aeruginosa)[6,18]. Autorii acestei ipoteze o argumentează şi prin existenţa unor corelaţii între frecvenţa acutizărilor şi declinul funcţiilor pulmonare[18].

Acutizarea unei BC ar trebui privită ca o perturbarea a balanţei dintre colonizarea bacteriană şi mijloacele de apărare ale gazdei. Astfel infecţia poate să apară din cauza unor schimbări în flora bacteriană de colonizare (achiziţia unor noi tulpini bacteriene) sau prin reducerea mijloacelor de apărare ale gazdei (infecţii virale, poluanţi atmosferici). Creşterea volumului încărcăturii bacteriene de colonizare la un pacient cu BPOC asimptomatic va produce o stimulare a fenomenelor inflamatorii care va antrena apariţia simptomelor de acutizare[6].

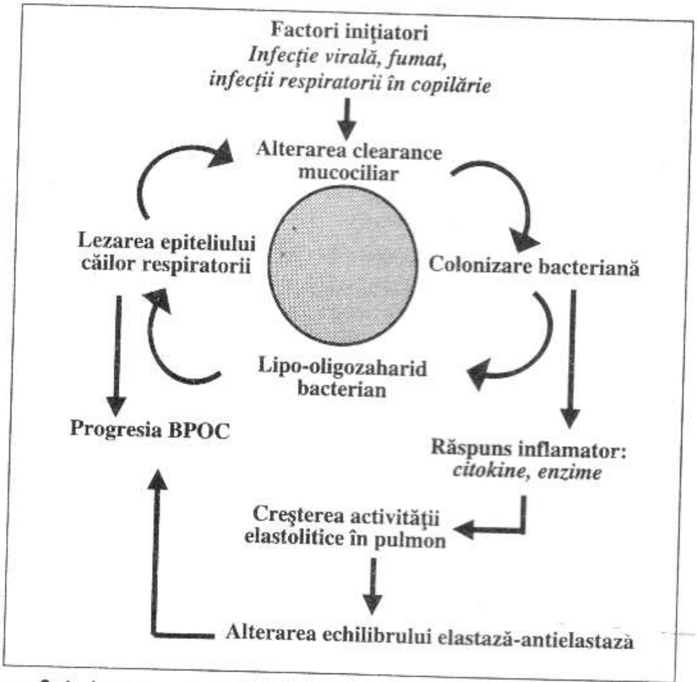


Figura 6.1. *Ipoteza cercului vicios al infecţiei bacteriene în BPOC*[18]

Dintre bacteriile patogene, *H. influenzae nontipabil* stimulează cel mai mult răspunsul inflamator al gazdei şi producţia de mucus[6]. El produce diferite substanţe care au următoarele efecte nocive: leziuni ale epiteliului respirator ciliat cu alterarea clearance-ului mucociliar, hiperproducţie de mucus, distrugere locală de imunoglobuline, inhibarea funcţiei fagocitare a neutrofilelor[1]. Membrana sa externă este alcătuită din două straturi asimetrice cu proteine inserate între lipo-oligozaharide şi peptidoglicani. Aceste proteine sunt responsabile de patogenitatea bacteriei[6]. Substanţele produse de *H. influenzae* stimulează intens secreţia de mucus şi de mediatori ai inflamaţiei (histamină, TNF, IL8). Consecinţa directă a acestor modificări este alterarea clearance-ului mucociliar, care va favoriza creşterea colonizării bacteriene. Prezenţa infecţiei cu *H. influenzae* atrage un număr mare de neutrofile, care vor elibera proteinaze şi radicali liberi de oxigen, care vor amplifica leziunile epiteliului ciliat respirator.

H. parainfluenzae era considerat incapabil să producă infecţii respiratorii la imunocompetenţi. El face frecvent parte din flora saprofită buconazofaringiană. Recent s-a demonstrat că prezenţa unei cantităţi mari de *H. parainfluenzae* se asociază cu simptomatologie clinică, cu un număr mare de neutrofile şi o cantitate importantă de mediatori ai inflamaţiei în spută.

DIAGNOSTIC CLINIC

BPOC este o afecţiune complexă care include bronşita cronică şi emfizemul pulmonar. Ea are o evoluţie clinică progresivă, marcată de numeroase acutizări.

Diagnosticul diferenţial între BC şi EP este dificil deoarece în majoritatea cazurilor cele două boli coexistă în proporţii diferite, cu predominanţa uneia sau alteia. Elementele care diferenţiază formele clinice cu predominanţa bronşitei de cele cu predominanţa emfizemului sunt prezentate în *tabelul 6.7.*[19].

Tabelul 6.7. *Elemente de diagnostic diferenţial între bronşita cronică şi emfizemul pulmonar*[19]

	Predominanţa bronşitei cronice („Blue bloater")	Predominanţa emfizemului pulmonar („Pink puffer")
Greutate	Supraponderal	Subponderal, chiar emaciat
Extremităţi	Calde, cianotice	Reci
Vârstă	40-45 de ani	50-75 de ani
Debut	Tuse	Dispnee
Cianoză	Marcată	Discretă sau absentă
Tuse	Intensă	Mai puţin evidentă decât dispneea
Spută	Abundentă, purulentă	Săracă, seromucoasă
Infecţii recurente	Frecvente	Ocazionale
Cord pulmonar şi insuficienţă cardiacă dreaptă	Frecvent	Numai în timpul acutizărilor sau în stadiile terminale
Evoluţie	Ambulator	Invalidantă respirator: spitalizări multiple
	Insuficienţă cardiacă dreaptă	Evoluţie prelungită
VEMS	Redus	Redus
VEMS/Capacitatea vitală forţată	Redus	Redus
Capacitatea pulmonară totală	Normală sau uşor crescută	Mult crescută
Volumul rezidual	Moderat crescut	Mult crescut
Capacitatea de difuziune	Normală sau redusă	Redusă
Hematocrit	Mare	Normal

În *tabelul 6.8.* sunt prezentate elementele clinice de diagnostic diferenţial între astmul bronşic şi BPOC[6].

Tabelul 6.8. *Elemente de diagnostic clinic diferenţial între astmul bronşic şi BPOC.*

	Astm bronşic	BPOC
Evoluţie	Variabilă	Progresivă
Vârsta debutului	Variabilă	Decada 5-6 Precoce în deficitul de alfa 1 antitripsină
Rolul fumatului	Indirect	Direct
Simptome	Crize intermitente de dispnee, tuse şi wheezing	Tuse productivă cronică şi/sau dispnee
Obstrucţie bronşică	Episodică şi reversibilă	Cronică şi persistentă
Răspuns la bronho-dilatatoare	Semnificativ	Variabil
Hipoxemie	Episodică	Cronică în stadiile avansate
Evoluţie	Episodică	Lentă, progresivă

Acutizarea unei BC se caracterizează prin apariţia sau accentuarea dispneei, creşterea volumului sputei şi caracterul purulent al acesteia. Mai pot apare febră, frisoane şi alterarea stării generale. Anthonisen[17] a propus o clasificarea acutizărilor de BC în funcţie de numărul de simptome *(tabelul 6.9.)*.

Tabelul 6.9. *Clasificarea bronşitelor cronice acutizate după Anthonisen*[17]

Tipul de BCA	Criterii de diagnostic
Tip 1	1. Accentuarea dispneei 2. Accentuarea tusei sau creşterea volumului sputei 3. Caracterul purulent al sputei
Tip 2	Două din criteriile de mai sus
Tip 3	Unul din criteriile de mai sus Febră, frisoane, alterarea stării generale

Această clasificare este însă insuficientă pentru a realiza o stratificare a BCA în funcţie de severitate. În plus, unele studii au arătat că această clasificare nu este întotdeauna un factor predictiv pentru succesul antibioticoterapiei. Astfel, la 5-25% din bolnavii cu BCA persistă simptomele după instituirea antibioticoterapiei, indiferent de apartenenţa la unul sau altul din tipurile Anthonisen.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

Acutizarea unei BC poate antrena o insuficienţă respiratorie la un pacient care avea deja o afectare a funcţiilor pulmonare. Instalarea insuficienţei respiratorii impune spitalizarea şi asistenţa respiraţiei în 20-60% din cazuri. Mortalitatea în aceste cazuri este cuprinsă între 10-30% din cazuri, iar factorii asociaţi cu mortalitatea sunt *vârsta peste 65 de ani, severitatea obstrucţiei bronşice, disfuncţiile altor organe şi* lungimea intervalului scurs între debut şi momentul spitalizării[1]. Identificarea acestor pacienţi şi aplicarea unor măsuri terapeutice agresive poate evita apariţia unor complicaţii severe. Sunt considerate grupe de risc următoarele categorii de pacienţi: vârsta peste 65 de ani, afectare importantă a funcţiilor pulmonare, prezenţa bronşiectaziilor, comorbidităţi (în special cardiovasculare), „vechimea" BC, frecvenţa acutizărilor bronşitice, antecedente de acutizări bronşitice însoţite de insuficienţă respiratorie sau care au necesitat corticoterapie sistemică, continuarea fumatului[1].

Factorii predictivi pentru insuccesul antibioticoterapiei iniţiale par a fi: coexistenţa unor afecţiuni cardiopulmonare şi numărul acutizărilor bronşitice din ultimele 12 luni. Prezenţa unor afecţiuni cardiovasculare şi a mai mult de 4 acutizări bronşitice în ultimele 12 luni au o sensibilitate de 70% şi o specificitate de 37% în prezicerea insuccesului antibioticoterapiei de primă intenţie[1]. Se apreciază că eşecul terapeutic apare în 13-25% din acutizările bronşitice şi că el antrenează o creştere a costurilor medicale şi sociale (absenteism profesional). De aceea s-a impus o stratificare a pacienţilor în mai multe categorii de risc, în funcţie de care medicul să aleagă antibioticoterapia adecvată.

Cea mai recentă clasificare împarte pacienţii cu BC în 4 grupuri *(tabelul 6.10.)*[1,6].

Tabelul 6.10. *Clasificarea bronşitelor*[1,6]

	Criteriu/Factori de risc	**Agenţi etiologici**	**Antibiotic**
I. Traheobronşită acută	Absenţa unei pneumopatii subiacente Tuse productivă	Virusuri	NU Când persistă simptomele: macrolide sau tetracicline
II. Bronşită cronică simplă	VEMS > 50% Creşterea volumului şi purulenţei sputei Fără factori de risc	*H. influenzae* H. parainfluenzae *M. catarrhalis* *S. pneumoniae*	Aminopeniciline Tetracicline Cotrimoxazol
III. Bronşită cronică complicată	Creşterea volumului şi purulenţei sputei VEMS < 50% Vârstă > 65 de ani > 4 acutizări/an Comorbidităţi Malnutriţie Corticoterapie cronică p.o.	Idem cu grupul II La pacienţii cu VEMS < 50% predomină Bacilii gram negativi şi creşte riscul de infecţie cu bacterii rezistente la betalactamine	Quinolone Betalactamine + inhibitori de beta-lactamază Cefalosporine de generaţia 2 şi 3 Macrolide de generaţia 2
IV. Supuraţie bronşică cronică	Spută purulentă permanentă Acutizări frecvente	Idem cu grupul III + *Enterobacteriaceae* *P. Aeruginosa*	Ciprofloxacin i.v. sau alte anti-piocianic

DIAGNOSTIC PARACLINIC

Toţi pacienţii cu BC trebuie evaluaţi paraclinic în absenţa unei acutizări. Rezultatele acestui bilanţ influenţează alegerea antibioterapiei în cazul apariţiei unei acutizări[23].

Bilanţul trebuie să cuprindă un examen radiologic pulmonar, o explorare funcţională respiratorie (în special VEMS) şi eventual o gazometrie în caz de sindrom obstructiv sever sau dispnee de repaus.

Radiografia pulmonară şi examenul citobacteriologic al sputei nu se recomandă de rutină într-o BCA[23].

1. Indicaţiile radiografiei pulmonare în BCA

Principalul interes al radiografiei pulmonare în BCA este excluderea unei eventuale pneumonii. Deseori distincţia clinică între o BCA şi o pneumonie este dificilă.

Radiografia pulmonară este recomandată[23] în formele febrile de BCA în următoarele situaţii:

- la prima consultaţie: în caz de febră asociată cu durere toracică sau cu raluri crepitante;
- la a 2-a consultaţie: în caz de persistenţă a febrei (peste 38°C) dincolo de a 3-a zi de la debutul bolii, însoţită sau nu de durere toracică sau raluri crepitante.

Confirmarea radiologică a unei pneumonii obligă la instituirea unei antibioticoterapii adecvate.

În bronşitele cronice acutizate radiografia pulmonară poate fi normală în 41-50% din cazuri. Există semne ce pot sugera diagnosticul, asociate cu testele funcţionale respiratorii:

- hiperinflaţie (prin bronhospasm);
- imagini liniare paralele („şine de tren") sau imagini ovalare în regiunile parahilare, ce traduc îngroşarea pereţilor bronşici, asociate cu opacităţi nodulare de dimensiuni mici (atelectazii lobulare), situate de obicei la baza hemitoracelor;
- mici zone hipertransparente (cavităţi bronşiectatice cu sau fără imagini hidroaerice) în cazul bronşiectaziilor *(figura 6.2.)*.

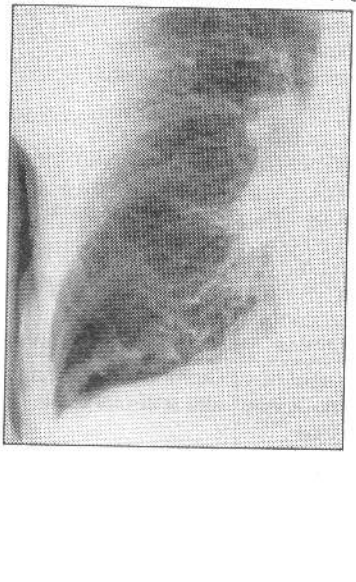


Figura 6.2. *Radiografie ţintită a hemitoracelui drept la pacient cu BPOC*

Paracardiac se constată imagini radiologice complexe: opacităţi liniare şi nodulare, cordoane scleroase care determină transparenţe cilindrice (dilataţii cilindrice) şi transparenţe rotunde mărginite de opacităţi inelare (dilataţii sacciforme) situate excentric faţă de lumenul bronşic, asociate cu focare de atelectazie şi scleroză.

ANTIBIOTICOTERAPIA ÎN BCA

1. Recomandările şcolii medicale franceze[4,23]

Antibioticoterapia nu se recomandă de rutină în orice BCA deoarece nu toate sunt infecţioase, iar dintre cele infecţioase majoritatea sunt virale. În plus, trialurile clinice nu au demonstrat eficienţa antibioticoterapiei decât la pacienţii cu sindrom obstructiv sever.

Decizia de antibioticoterapie în BCA trebuie să ţină seama de următorii factori: prezenţa argumentelor în favoarea etiologiei bacteriene; prezenţa sindromului obstructiv sau dispneei cronice, anterior acutizării; frecvenţa acutizărilor din anul precedent.

Antibioticele alese trebuie să includă în spectru lor antibacterian: pneumococul, *H. influenzae* şi *M. catarrhalis*. Calea de administrare recomandată este cea orală. Durata tratamentului este de 7-10 zile.

Sunt în desfăşurare trialuri clinice care evaluează comparativ antibioticoterapia clasică (7-10 zile) cu cea de scurtă durată (5 zile). Rezultatele acestor studii indică faptul că eficienţa curelor de scurtă durată este similară cu a celor de lungă durată[23]. Astfel un studiu recent[24] a demonstrat că succesul terapeutic clinic şi bacteriologic a fost similar între un grup de pacienţi trataţi cu moxifloxacină po, 400 mg/zi timp de 5 zile şi altul care a primit aceeaşi schemă de tratament pentru 10 zile[24].

Recomandările AFSSAPS (L'Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante) din 2001, asupra indicaţiilor antibioicoerapiei în BCA sunt sintetizate în *tabelul 6.11.*[23].

În cadrul antibioticelor din grupul 1, amoxicilina este considerată de referinţă. Cefalosporinele de generaţia 1 sunt o bună alternativă. Macrolidele, pristinamicina şi doxicilina sunt alternative pentru pacienţii sensibilizaţi la betalactamine. Cotrimoxazolul trebuie evitat din cauza activităţii inconstante pe pneumococ şi datorită reacţiilor adverse importante.

În cadrul antibioticelor din grupul 2, asocierea amoxicilină-acid clavulanic este considerată de referinţă. Cefalosporinele orale de generaţie 2-3 şi fluoroquinolonele active pe pneumococ (Levofloxacină, Moxifloxacină) sunt alternative posibile. Fluoroquinolonele inactive pe pneumococ (ofloxacină, ciprofloxacină) nu sunt recomandate. Ciprofloxacina este rezervată acutizărilor în care este bănuită implicarea bacililor gram negativi. Telithromicina este primul reprezentant al unei noi clase de antibiotice (ketolide), care în Franţa a fost înregistrat în martie 2002. Telithromicina este considerată o alternativă pentru exacerbările de bronşită acută simplă sau obstructivă, la bolnavii sensibilizaţi la betalactamine.

Posologia principalelor antibiotice recomandate în BCA este prezentată în *tabelul 6.12.*

În BCA, antibioticoterapia trebuie asociată cu kineziterapie, bronhodilatatoare, fluidifiante ale sputei.

Tabelul 6.11. *Antibioticoterapia în BCA (AFSSAPS, 2001)*[23]

	BC simplă	**BC obstructivă**	**BC obstructivă + IF. resp. cronică**
Antibiotic de la prima consultaţie	NU (chiar şi în prezenţa febrei)	Numai dacă există $\geq$ 2 criterii Anthonisen	DA
Antibiotic - la a 2-a consultaţie (48-72 de ore) - la prima consultaţie, dacă aceasta a fost tardivă (> 3 zile de la debut)	Numai dacă: - febra (>38°C) persistă după a 3-a zi de evoluţie	Numai dacă: - febra persistă după a 3-a zi de evoluţie - au apărut > 2 criterii A Anthonisen,în absenţa febrei	
Antibiotic	***Antibiotice de grup 1***: Amoxicilină *(de referinţă)* CS 1 orale Macrolide Doxiciclină Pristinamicină	***Antibiotice de grup 1*** dacă: - este trat de primă intenţie - $\leq$ 3 acutizări/an precedent ***Antibiotice de grup 2*** dacă: - eşec la trat de primă intenţie - $\geq$ 4 acutizări/an precedent	***Antibiotice de grup 2***: Amoxi-clavulanat *(referinţă)* Cefuroxim-axetil Cefpodoxim-proxetil Cefotiam-hexetil Levofloxacină Moxifloxacină Ciprofloxacină*
Durata tratamentului	7-10 zile	7-10 zile	7-10 zile

Tabelul 6.12. Antibioticoterapia în BA şi BCA - posologie

Antibiotic	Denumiri comerciale	Doză/zi - adult	Doză/zi - copil	Nr. prize/zi
Amoxicilina	Amoxicilină, Ospamox, Amoxil	3 g	50-100 mg/kg	2-3
Amoxicilină - acid clavulanic	Augmentin	1,5-3 g	40-50 mg/kg	3-4
Cefalexină	Cefalexin, Keflex, Oracef, Ospexim	2 g	50 mg/kg	2
Cefadroxil	Biodroxil, Duracef	2 g	50 mg/kg	2
Cefaclor	Ceclor, Cefaclor	1 g	20-40 mg/kg	3
Cefatrizină	Cefaperos	1 g	15-35 mg/kg	2
Cefuroximaxetil	Zinnat, Zinacef, Kefurox, Cefuroxim	p.o.: 0,5 g i.m./i.v.: 1,5 g	po: 20 mg/kg i.m./i.v.: 30-60 mg/kg	2 2
Cefpodoxim-proxetil	Orelox	0,4 g	8 mg/kg	2
Cefotiam hexetil	Texotil, Taketiam	0,4-0,8 g	-	2
Ceftriaxonă	Rocephine Eritromicină	1 g 1-3 g	50 mg/kg 30 mg/kg	1 3
Claritromicină	Klacid, Klacid SR, Fromilid	0,5-1 g	15 mg/kg	2
Azitromicină	Sumamed	zi 1: 0,5 g zi 2-4: 0,25 g		1
Doxiciclină	Vibramicină	200 mg	Contraindicat	1
Ciprofloxacină	Ciprinol, Ciprobay Quintor	1-1,5 g	Contraindicat	2
Levofloxacină	Tavanic	0,5-1 g/zi	Contraindicat	1-2
Moxifloxacină	Avelox	400 mg	Contraindicat	1
Gatifloxacină	Gatifloxacin	400 mg	Contraindicat	1
Telithromicina	Ketek	800 mg	Contraindicat	1

2. Recomandările şcolii medicale americane

În SUA, conform *The Sanford Guide to antimicrobial Therapy - 2003,* recomandările referitoare la antibioticoterapia în BCA sunt:

- În formele uşoare şi medii nu se recomandă antibioticoterapie de rutină. Dacă totuşi se recurge la antibioticoterapie se alege un antibiotic dintre următoarele: amoxicilină, doxicilină, cotrimoxazol, cefalosporine orale.
- În formele severe antibioticoterapia este recomandată. Se recurge la unul din următoarele antibiotice: amoxicilină-acid clavulanic, azitromicină, claritromicină, cefa-

losporine orale, telithromicină sau fluoroquinolone antipneumococice (gatifloxacină, levofloxacină, moxifloxacină).

Medicul care recomandă antibioticoterapia într-o BCA trebuie să cunoască reacţiile adverse, contraindicaţiile şi interacţiunile medicamentoase ale antibioticului recomandat:

- Fluroquinolonele cresc nivelul teofilinemiei, fapt ce poate antrena aritmii sau convulsii;
- Fluoroquinolonele prelungesc intervalul Q-T. De aceea asocierea lor cu alte medicamente care prelungesc intervalul Q-T este contraindicată: antiaritmice, antihistaminice (H_1), antidepresive triciclice, neuroleptice. În caz contrar există riscul unor aritmii severe, până la torsada vârfurilor. Dacă asocierile nu pot fi evitate, pacienţii trebuie monitorizaţi atent clinic şi EKG.
- Asocierea macrolidelor cu antihistaminicele (H_1) sau cu cisaprid, favorizează apariţia unor tulburări de ritm ventricular, până la torsada vârfurilor.

PROFILAXIE

Vaccinurile recomandate la pacienţii cu BPOC sunt:

- vaccinul antigripal, anual, toamna (a se vedea capitolul „Gripa");
- vaccin anti-pneumococic (rapel după fiecare 6 ani).

S-a demonstrat deja că vaccinul antigripal previne gripa sau reduce severitatea acesteia la bolnavii cu BPOC.

Eficienţa vaccinului antipneumococic nu a fost atât de bine documentată.

Unii autori recomandă antibioprofilaxia exacerbărilor de BPOC în sezonul rece, când incidenţa acestora este mare. Se recomandă de obicei amoxicilină, doxicilină sau cotrimoxazol. Antibioprofilaxia rămâne o problemă controversată din următoarele motive:

- beneficiul clinic nu a fost clar demonstrat;
- riscul efectelor adverse nu este neglijabil;
- favorizează selectarea de tulpini bacteriene rezistente;
- cost ridicat.

Bibliografie:

1. *Fein A, Grossman R, Ost D, Farber B, Cassiere H. Diagnosis and Management of pneumonia and other respiratory infections. First Edition, 1999; Cap 13. Bronchitis; pag 245-263.*
2. *Gehanno P, Leophonte P. Infections des voies respiratoires hautes et basses. 2-eme edition, 1997. Cap. Infections bronchiques de l'adulte; pag 151-169.*
3. *Schreiner A et al. Bacteriological findings in the transtracheal aspirate from patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Infection, 1988; 6: 64.*
4. *Revision de la IV-e Conference de consensus en therapeutique anti-infectieuse de la Societe de pathologie infectieuse de langue francaise (SPILF). Prise en charge des infections des voies respiratoires basses. Med Mal Infect., 2000; 30: 566-580.*

5. Bartllett JG. Management of respiratory tract infections. Williams & Wilkins, 1997. Chapter 2 – Acute and chronic cough syndromes; pag 118-150.

6. Anzueto A. Bronchitis – contemporary diagnosis and management. Second edition, 1999; pag 5-120.

7. Mayaud Ch et all. Reccomandations pour la prise en charge anti-infectieuse des exacerbations de bronchite chronique. Med Mal Infect., 1996; 26: 344-347.

8. Leeper KV et al. The changing bacterial etiology of chronic obstructive pulmonary disease. Chest, 1997; 112: 21S.

9. Eller J et al. Distribution of three groups of bacteria based on severity of underlying lung disease. Chest, 1998; 113: 1542-1548.

10. Chodosh S. Treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: state of the art. Am J Med., 1991; 91: 87S.

11. Chodosh S. Examination of sputum cells. N Engl J Med., 1970; 282: 854.

12. Fournier M et al. Intraepithelial T-lymphocyte subsets in the airways of normal subjects and/or patients with chronic bronchitis. Am Rev Resp Dis., 1989; 140: 737.

13. Saetta M et al. Activated T lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. Am Rev Respir Dis., 1993; 147: 301.

14. Gump DW et al. Role of infection in chronic bronchitis. Am Rev Respir Dis 1976; 113: 345.

15. Bartlett J. Diagnostic accuracy of transtracheal aspiration bacteriologic studies. Am Rev Respir Dis., 1977; 115: 777.

16. Saint S et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary exacerbations: a metaanalysis. JAMA, 1995; 273: 957.

17. Anthoneisen NR. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med., 1987; 106: 196-204.

18. Murphy TM. The vicious circle hypothesis of the role of bacterial infection in COPD. Am Rev Respir Dis., 1992; 146: 1067-1083.

19. Fishman's Pulmonary diseases and disorders, 3rd ed. Fishman AP et al. McGraw-Hil, 1998.

20. American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med., 1995; 152: S77-S121.

21. Reynolds YH. Chronic bronchitis and acute infectious exacerbation. Chapter 55. In: Mandell LG, Benett JE, Dolin R – Principles and practice of infectious diseases. Fifth edition, 2000: 706-709.

22. Gilbert DN, Moellering RC, Sande AM. The Sanford - Guide to antimicrobial therapy; thirty edition, 2003.

23. Antibiotherapie par voie generale en pratique courante: exacerbations de bronchite chronique. Groupe de travail. Med et Mal Inf, vol 31, nov 2001.

24. Chodosh S. Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. Respir Med., 2000; 94: 18-27.

CAPITOLUL 7

PNEUMONIILE COMUNITARE

Pneumoniile sunt infecţii acute ale parenchimului pulmonar alveolar şi/sau interstiţial produse de diverşi agenţi infecţioşi.

Ele reprezintă o importantă problemă de sănătate publică din cauza incidenţei crescute, mortalităţii încă ridicate, polimorfismului etiologic şi a dificultăţilor terapeutice legate de creşterea procentului de tulpini bacteriene rezistente la antibiotice.

Pneumoniile pot fi împărţite în funcţie de modalitatea dobândirii infecţiei în pneumonii comunitare (PC) şi pneumonii nozocomiale (PN). Această diferenţiere subliniază nu atât originea aparentă a infecţiei (sursa) cât, mai ales diversitatea etiologică şi problemele de evoluţie şi tratament pe care le ridică în mod curent cele nozocomiale.

Pneumoniile comunitare sunt cele dobândite în afara spitalului şi cele care debutează în primele 48 de ore după momentul spitalizării. Ele survin la pacienţi care nu au fost spitalizaţi cu 14 zile anterior debutului pneumoniei.

Pneumoniile nozocomiale sunt dobândite în timpul spitalizării pentru o altă boală şi debutează la mai mult de 72 de ore după momentul internării. Ca frecvenţă, ele ocupă locul doi în cadrul infecţiilor nozocomiale (după infecţiile urinare) şi antrenează încă o mortalitate ridicată.

Acest material face o actualizare a strategiilor de diagnostic şi tratament în PC ale adultului imunocompetent, conform *„American Thoracic Society"*, *„British Thoracic Society"* şi *„Societé de Pneumologie de Langue Francaise"*.

EPIDEMIOLOGIE

În SUA[1] se înregistrează anual 4 milioane de cazuri de PC, dintre care 600.000 (15%) sunt spitalizate, iar 75.000 decedează. Apar anual 12-15 cazuri de PC/1.000 adulţi. Frecvenţa PC este mai mare în sezonul rece, aflându-se în strânsă legătură cu epidemiile de gripă şi alte viroze respiratorii.

Incidenţa PC care necesită spitalizare este apreciată la 258 cazuri/100.000 locuitori, ea crescând la 962 cazuri/100.000 pentru grupele de vârstă peste 65 de ani.

Mortalitatea medie la pacienţii cu PC nespitalizate este sub 1%, în timp ce la bolnavii spitalizaţi ea este estimată la 11% (5-20%). PC reprezintă a şasea cauză de deces în SUA, ocupând însă locul întâi în cadrul mortalităţii induse de boli infecţioase.

Costul global anual al îngrijirii PC în SUA este apreciat la 4,4 bilioane $.

În Franţa[2,3,9] incidenţa anuală a PC este apreciată la 5-12 cazuri/1.000 locuitori, ceea ce înseamnă 300.000-800.000 cazuri PC/an. Dintre acestea, în aproximativ 130.000 cazuri este implicat pneumococul, care rămâne încă principala ţintă a antibioticoterapiei empirice. Se apreciază că unul din şase bolnavi cu PC necesită spitalizare. Mortalitatea este estimată la 6,5% pentru PC nespitalizate şi 21% pentru PC spitalizate.

În ţările industrializate din Europa, PC reprezintă a cincea cauză de deces, omorând 50-60 persoane/100.000 locuitori/an[9].

ETIOLOGIE

Etiologia PC variază mult în funcţie de numeroşi factori: autor, regiune geografică, sezon, vârstă, teren, statut imunitar, sensibilitatea şi specificitatea testelor de diagnostic etiologic utilizate etc.

Majoritatea studiile efectuate asupra etiologiei se referă numai la PC spitalizate, care reprezintă 10% din totalul PC.

În pofida perfecţionării continue a metodelor de diagnostic bacteriologic, virusologic şi serologic, etiologia PC rămâne necunoscută în 30-60% din cazuri. Cauzele acestui fenomen sunt antibioticoterapia prealabilă, absenţa expectoraţiei în 20-30% din cazuri şi dificultăţile în izolarea unor agenţi infecţioşi.

În *tabelul 7.1.* sunt prezentate comparativ date recente din literatura de specialitate referitoare la etiologia PC în SUA (după American Thoracic Society), Anglia (după British Thoracic Society) şi Franţa (după Societe de Pneumologie de Langue Francaise).

Etiologia probabilă a PC în funcţie de vârstă şi teren este prezentată schematic în *tabelele 7.2., 7.3.a şi 7.3.b*[6]. Cunoaşterea etiologiei reprezintă un criteriu important în alegerea antibioticoterapiei de primă intenţie.

Tabelul 7.2. *Etiologia probabilă a pneumoniilor comunitare în funcţie de vârsta pacientului*[6]

Vârsta	**Etiologia probabilă**
Copil < 6 ani	Suprainfecţie bacteriană după gripă, rujeolă sau tuse convulsivă cu: - *Haemophilus influenzae* - *Streptococcus pneumoniae* - *Staphylococcus aureus* - *Streptococcus pyogenes*
Copil >6 ani	*Streptococcus pneumoniae*
Adolescent şi adult tânăr	*Mycoplasma pneumoniae* *Chlamydia pneumoniae*
Adult >40 ani	*Streptococcus pneumoniae*
Vârstnici	*Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* Bacili gram negativi

***Tabelul** 7.1. Etiologia pneumoniilor comunitare spitalizate în SUA, Anglia și Franța*

Agentul etiologic	**SUA** *(American Thoracic Society)*	**ANGLIA** *(British Thoracic Society)*	**FRANȚA** *(Societé de Pneumologie de Langue Francaise)*
Bacterii			
• *Streptococcus pneumoniae*	30-70%	60-75%	40%
• *Haemophilus influenzae*	3-10%	4-5%	17%
• *Staphylococcus aureus*	3-5%	1-5%	2%
• Bacili gram negativi	3-10%	Rar	2%
• *Moraxella catarrhalis* + streptococi grup A + *Neisseria meningitidis*	3-5% (fiecare 1-2%)	?	5%
Agenți „atipici"	10-20%	?	?
• *Legionella sp*	2-8%	2-5%	5%
• *Mycoplasma pneumoniae*	15%	5-18%	10%
• *Chlamydia pneumoniae*	5-10%	?	10%
Virusuri	10-15%	8-16%	15-20%
Pneumonii de aspirație	6-10%	?	?
Etiologie neprecizată	30-60%	20-40%	30-50%

Tabelul 7.3.a. Etiologia probabilă a pneumoniilor comunitare în funcţie de teren[6]

Teren	Etiologie probabilă
Insuficienţă respiratorie cronică, BPOC	*Streptococcus pneumoniae* Enterobacterii *Staphilococcus aureus* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis*
Etilism cronic	*Streptococcus pneumoniae* *Klebsiella pneumoniae* Bacterii anaerobe
Mucoviscidoză	*Pseudomonas aeruginosa* (piocianic) *Staphylococcus aureus*
Pneumonii de aspiraţie	Asociere de bacili gram negativi şi bacterii anaerobe
Infecţie HIV	*Pneumocystis carinii* *Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* *Pseudomonas aeruginosa* (piocianic)

Tabelul 7.3.b. Categoriile de pacienţi cele mai expuse diverselor etiologii ale PC[6]

Etiologie probabilă	Teren
Streptococcus pneumoniae	Vârsta > 65 de ani, etilism, infecţie HIV
Mycoplasma pneumoniae	Adolescenţi sau adulţi tineri în colectivităţi
Legionella	Vârstnici, tabagism, etilism, patologii asociate, imunodeprimaţi, sursă de contaminare hidroaerică
Gripă	Epidemie de gripă
Pneumocystoză	Infecţie HIV cunoscută, toxicomanie i.v., „sexualitate la risc"
Tuberculoză	Etilism, imunodepresie (HIV, corticoterapie), mediu social defavorizat, toxicomanie i.v.

Marea majoritate a studiilor efectuate în Europa plasează pneumococul pe primul loc în etiologia PC[9]. Agenţii etiologici izolaţi în ordinea frecvenţei sunt:

1. Pneumococ: 30,47%
2. Virusuri: 12,66%
3. *Mycoplasma pneumoniae:* 8,09%
4. *Legionella pneumophila:* 4,80%
5. *Haemophilus influenzae:* 4,57%
6. Bacili gram negativi: 2,95%
7. *Chalmydia pneumoniae:* 2,21%
8. *Coxiella Burnetti:* 1,81%
9. *Stafilococcus aureus:* 1,45%

Ordinea frecvenţei agenţilor etiologici în cadrul PC severe care necesită spitalizare[9] este:

1. Pneumococ: 22,16%
2. Legionella: 10,50%
3. Virusuri: 6,81%
4. Bacili gram negativi: 5,75%
5. *Haemophilus influenzae:* 3,16%
6. *Staphylococcus aureus:* 2,75%
7. *Mycoplasma pneumoniae:* 2,50%
8. *Chlamydia pneumoniae:* 2%
9. *Coxiella Burnetti:* 0,16%

Conform *The Sanford Guide to antimicrobial therapy 2003*[31], etiologia PC în SUA este sintetizată în *tabelul 7.3.c.*

Tabelul 7.3.c. *Etiologia PC în SUA*[31]

Vârstă, teren	**Etiologie probabilă**
Nou-născut	Virus citomegalic Virus rubeolic Virus *Herpes simplex* Streptococ grup B *Listeria monocytogenes* *E. coli* şi alte enterobacterii Stafilococ auriu *Pseudomonas aeruginosa* *Chlamydia trachomatis* Sifilis
Sugar 1-3 luni	*Chlamydia trachomatis* Virus sinciţial respirator Virusuri paragripale tip 3 *Bordetella pertussis* Pneumococ Stafilococ auriu (rar)
Copil: 4 luni - 5 ani	Virus sinciţial respirator Alte virusuri cu tropism respirator Pneumococ *H. Influenzae* *Mycoplasma pneumoniae* (rar) Stafilococ auriu (rar) Bacil Koch

Tabelul 7.3.c. (continuare)

Vârstă, teren	Etiologie probabilă
Copil-adolescent (5-15 ani)	*Mycoplasma pneumoniae* *Chlamydia pneumoniae* Pneumococ Bacil Koch Virusuri gripale (decembrie-martie) Alte virusuri cu tropism respirator Hantavirus
Adult	Fără patologii asociate: - *Mycoplasma pneumoniae* - *Chlamydia pneumoniae* - Virusuri - Pneumococ (rar) Fumători: - pneumococ - *H. influenzae* - *M. catarrhalis* Postviral: - Pneumococ - Stafilococ auriu (rar) Comă alcoolică: - Pneumococ - Anaerobi - Enterobacterii Toxicomani iv: - Stafilococ auriu Focare epidemice: *Legionella pneumoniae* Contact cu păsări: *Chlamydia psittaci*

Pneumococul (Streptococcus pneumoniae)

În era pre-penicilină, pneumococul era responsabil de peste 80% din PC. Unele studii din ultima decadă au sugerat că implicarea pneumococului ar fi în scădere. Acestui fenomen i s-au atribuit unele explicaţii: scăderea circulaţiei pneumococului în natură, creşterea ponderii altor agenţi etiologici, dificultăţi în izolarea pneumococului.

Numeroase alte studii au infirmat însă ipoteza scăderii implicării pneumococului, arătând că acesta continuă să reprezinte agentul etiologic cel mai important. O metaanaliză recentă, efectuată în SUA asupra a 7079 cazuri de PC cu etiologie cunoscută a demonstrat implicarea pneumococului în 4432 cazuri (65%)[4]. Folosirea metodelor invazive de recoltare a secreţiilor bronşice, utilizarea unor metode moderne de preparare a prelevatelor şi folosirea tehnicilor de identificare a antigenelor polizaharidice pneumococice în urină, sânge şi secreţii respiratorii a condus la creşterea procentului de pneumococi identificaţi în PC. S-a mai observat că pneumococul este

izolat din spută numai la 50% din PC care au hemoculturi pozitive pentru pneumococ[4]. Pe de altă parte, la 50% din adulţii sănătoşi s-au obţinut din spută culturi pozitive cu pneumococ. Prin urmare culturile din spută oferă o proporţie egală (50%) de rezultate fals pozitive şi fals negative pentru pneumococ.

Stafilococul

Implicarea stafilococului în PC creşte în timpul şi după epidemiile de gripă.

Bacilii gram negativi

Implicarea bacililor gram negativi (BGN) este redusă cu excepţia cazurilor de mucoviscidoză, bronşiectazii şi la pacienţii imunodeprimaţi.

Apariţia PC cu BGN (enterobacterii, piocianic) este favorizată de colonizarea căilor aerodigestive superioare cu BGN de origine colonică. Aceasta apare în anumite condiţii favorizante ca spitalizarea prelungită, vârsta înaintată, bolile severe îngrijite în servicii ATI, intervenţiile chirurgicale majore, intubaţia şi respiraţia asistată, antibioticoterapia prelungită, etilismul cronic, coma, diabetul zaharat, bolile bronhopulmonare cronice, insuficienţa cardiacă, renală sau hepatică, neutropenia etc. De la nivelul căilor aerodigestive superioare BGN pot fi uşor aspiraţi în pulmon.

Chlamydia pneumoniae şi Mycoplasma pneumoniae

Chlamydia pneumoniae (Cp) este implicată în 5-10% din PC.

În ultimele decenii, în SUA s-a observat o creştere a implicării *Mycoplasmei pneumonie* (Mp) în PC. În mod clasic se considera că Mp determină numai 1-6% din PC şi că afectează cu predilecţie adultul tânăr. Studiile recente au arătat că ea este responsabilă de 15% din totalitatea pneumoniilor şi că afectează frecvent şi vârstnicii, la care produce forme severe ce impun spitalizarea[1,5]. A fost descrisă apariţia de mici focare epidemice nozocomiale la vârstnici[1,5]. Această observaţie recentă are implicaţii importante în alegerea antibioticoterapiei de primă intenţie. Frecvenţa infecţiei cu Mp la adult este apreciată de CDC Atlanta (SUA) la 30,5/100.000 locuitori.

Antibioticoterapia pentru Mp şi Cp diferă faţă de cea pentru restul agenţilor etiologici. Din păcate, testele de laborator disponibile pentru Mp şi Cp nu asigură un diagnostic etiologic rapid, care să permită o antibioticoterapie ţintită.

În SUA, PC produse de Mp şi Cp au o incidenţă ciclică, cu vârfuri la interval de 4-6 ani. Frecvenţa acestor PC este dependentă de factori epidemiologici locali, de sezon şi de regiunea geografică.

Virusuri

PC virale sunt mai frecvent întâlnite la adult şi sunt severe la bătrâni.

Virusurile gripale A se află pe primul loc în ordinea frecvenţei. Implicarea lor în PC creşte mult în timpul epidemiilor de gripă, atât prin producerea de pneumonii gripale, cât mai ales prin apariţia pneumoniilor de suprainfecţie bacteriană (stafilococ, pneumococ).

Virusurile paragripale, adenovirusurile şi virusul respirator sinciţial (VSR) sunt mai puţin implicate. Adenovirusurile 3 şi 21, precum şi virusurile paragripale 1 şi 3 sunt implicate în apariţia de PC sporadice la adult. VSR produce PC în special la copii, dar şi la bătrâni sau imunodeprimaţi.

Implicarea altor agenţi etiologici cum ar fi ***Chlamydia psittaci, Coxiella Burnetti, Francisella tularensis sau fungi*** este dependentă de factorii epidemiologici locali, specifici regiunii geografice studiate.

Bacteriile anaerobe *(Peptostreptococcus, Prevotella, Fusobacterium)* reprezintă agenţii etiologici principali în pneumoniile de aspiraţie, abcesele pulmonare şi empiemul pulmonar. Evaluarea implicării lor în PC este dificilă, din cauza riscului de contaminare a sputei cu bacterii anaerobe din flora saprofită bucofaringiană.

În SUA, studiile efectuate pe prelevate obţinute prin aspiraţie transtraheală au condus la izolarea de bacterii anaerobe în 20-30% din PC necomplicate[5]. În Franţa s-au izolat bacterii anaerobe în 25-35% din PC şi BCA, de obicei în asociere cu bacterii aerobe. Izolarea de bacterii anaerobe ajunge la 80-90% în pneumoniile de aspiraţie[7].

În România nu există studii semnificative statistic asupra etiologiei PC şi a sensibilităţii la antibiotice a bacteriilor implicate.

PATOGENIE

1. Mecanisme de apărare ale căilor respiratorii superioare

Căile respiratorii superioare dispun de mecanisme de apărare locală, prin care se opun propagării agenţilor patogeni către parenchimul pulmonar. Acestea pot fi clasificate astfel:

a) Mecanisme nespecifice:

• Barierele anatomice reprezentate de integritatea mucoasei şi strâmtorarea progresivă a căilor respiratorii.

• Reflexul glotic şi al tusei.

• Flora saprofită buconazofaringiană alcătuită din: streptococi viridans, pneumococi, stafilococi, neisserii saprofite, *Moraxella catarrhalis,* corynebacterii saprofite, lactobacili, bacterii anerobe (Fusobacterium, Bacteroides, peptococi), candida. Flora saprofită inhibă proliferarea bacteriilor patogene prin: sinteza unor substanţe bactericide sau a unor metaboliţi toxici; competiţie asupra substanţelor nutritive şi asupra situsurilor de aderare la suprafaţa mucoasei respiratorii; stimularea fagocitozei, a sintezei de anticorpi şi de interferon.

• Clearance-ul mucociliar: agenţii patogeni pătrunşi în CRS sunt înglobaţi în secreţiile mucoase şi antrenaţi prin mişcările cililor mucoasei respiratorii dinspre interior spre exterior (către baza limbii), de unde sunt înghiţiţi. Astfel sunt eliminate 90% din particulele inhalate.

• Fagocitele, lizozimul şi interferonul din secreţiile respiratorii intervin în apărarea nespecifică.

b) Mecanisme specifice

• Formaţiunile limfatice faringiene, ale căror limfocite şi plasmocite secretă IgA şi IgM.

• IgA secretorii din secreţiile respiratorii, care împiedică ataşarea agenţilor patogeni la suprafaţa celulelor mucoasei.

Unele particule (<10 μm) pot scăpa de aceste mecanisme de apărare, ajungând la alveole, unde sunt fagocitate de macrofagele alveolare. Apoi ele sunt «prezentate» limfocitelor şi plasmocitelor locale, care vor declanşa un răspuns imun specific. Atunci când apărarea locală este depăşită (inocul masiv, bacterii foarte virulente, deficit imunologic), intră în joc mecanismele de apărare sistemice. Splina este primul loc de epurare a bacteriilor ajunse în sânge.

2. Factori favorizanţi

S-au identificat o serie de factori favorizanţi pentru pneumonii. Aceştia pot fi clasificaţi astfel.

a) Factorii favorizanţi locali sunt reprezentaţi de alterarea clearance-ului mucociliar fie prin distrucţii ale mucoasei, fie printr-un obstacol bronşic. Aici se încadrează tabagismul cronic, BPOC, bronşiectaziile, stenozele bronşice benigne sau maligne, mucoviscidoza, inhalarea de pulberi sau gaze toxice, infecţii virale repetate, vârsta înaintată.

b) Factorii favorizanţi generali sunt reprezentaţi de deficitele imunologice: hipo- sau agamaglobulinemii, hipo- sau agranulocitoze, deficit de IgA secretorii, SIDA, prematuritatea, senescenţa, etilismul cronic, malnutriţia, diabetul zaharat, ciroza hepatică, tratamentele imunosupresoare (corticoterapia, chimioterapia antineoplazică).

Aproximativ 20% din pneumonii apar în absenţa unui factor favorizant. Rolul expunerii la frig reprezintă o problemă controversată, acceptată numai parţial.

3. Căile prin care agenţii patogeni ajung la plămân

a) Inhalarea odată cu aerul inspirat a unor microorganisme patogene exogene, aceasta fiind calea cea mai des implicată.

b) Aspirarea în pulmon odată cu secreţiile buconazofaringiene a unor bacterii endogene din flora saprofită orofaringiană, rezultând pneumoniile de aspiraţie sau de deglutiţie. Acest mecanism este posibil atunci când reflexul glotic şi al tusei sunt alterate ca urmare a pierderii stării de conştienţă (anestezii generale, come, supradozaj de sedative sau neuroleptice), clinostatismul prelungit (bătrâni), bolile respiratorii cronice cu tuse ineficientă; paraliziile muşchilor respiratori (afecţiuni neurologice, botulism, difterie, poliomielită).

c) Diseminarea hematogenă în pulmon a unor germeni patogeni ca urmare a unei bacteriemii.

d) Introducerea accidentală în pulmon a unor germeni patogeni prin: intubaţie, bronhoscopie, traheostomie, puncţie transparietală, intervenţii chirurgicale toracice sau traumatisme toracice penetrante.

4. Clasificarea anatomoradiologică

Dintre multiplele clasificări ale pneumoniilor, cea mai utilă este clasificarea anatomoradiologică, deoarece leziunile histologice şi radiologice sunt strict legate de agentul etiologic.

Există 4 entităţi anatomoradiologice:

a) Pneumoniile alveolare, lobare sau segmentare, care se caracterizează prin:

- Histologic: procesul infecţios este localizat intraalveolar, fiind reprezentat de un exsudat fibrinoleucocitar limitat la un lob sau un segment pulmonar.

- Radiologic: opacitate omogenă, bine delimitată la un lob sau un segment pulmonar, însoţită în 50% din cazuri de o reacţie pleurală de vecinătate. De obicei, bronhiile şi bronhiolele nu sunt afectate, ele fiind vizibile în interiorul opacităţii (bronhogramă aerică).
- Funcţional: zonele afectate, deşi neaerate, rămân perfuzate, rezultând o hipoxemie, care antrenează o hiperventilaţie secundară, soldată cu hipocapnie.
- Agentul etiologic cel mai des implicat este pneumococul. Pneumonia pneumococică reprezintă prototipul pneumoniilor alveolare, segmentare sau lobare.

b) Bronhopneumoniile sau pneumoniile lobulare multiple, care se caracterizează prin:

- Histologic: procesul infecţios debutează la nivelul bronhiolelor terminale, de unde se extinde mai întâi către alveolele învecinate şi apoi pe cale endobronşică către alte teritorii alveolare situate la distanţă de primele. În acest fel sunt afectaţi mai mulţi lobuli pulmonari din mai mulţi lobi pulmonari.
- Radiologic: «focare lobulare multiple», care constau în opacităţi nodulare, rău delimitate, uneori cu tendinţă la confluenţă, diseminate în mai mulţi lobi pulmonari, uni- sau bilateral, care tind deseori la abcedare şi necroză. În unele cazuri focarele lobulare alăturate pot forma un bloc comun (P. pseudolobară).
- Agenţii etiologici sunt de obicei bacterii şi dintre acestea mai des implicate sunt stafilococul şi bacilii gram negativi. Mai rar sunt implicate virusuri: virusul gripal care la bătrâni poate produce o bronhopneumonie edematoasă şi hemoragică şi virusul sinciţial respirator care la sugar şi copilul mic poate produce bronşiolita capilară sau catarul sufocant.

c) Pneumoniile interstiţiale cunoscute anterior sub numele de «pneumonii atipice». Ele se caracterizează prin:

- Histologic: procesul infecţios, reprezentat de un bogat infiltrat inflamator limfoplasmocitar este localizat la nivelul ţesutului conjunctiv din pereţii alveolari şi septurile interlobulare.
- Radiologic: opacităţi reticulare, hiliobazale, datorate îngroşării desenului peribronhovascular. Acestea au fost comparate clasic cu «coada de mătură» sau «barba de călugăr».
- Agenţii etiologici cei mai des implicaţi sunt non-bacterieni: virusuri şi infrabacterii *(Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia psitacii, Chlamydia pneumoniae şi Coxiella Burnetti).*

d) Pneumoniile mixte sau alveolointerstiţiale în care apare iniţial o afectare interstiţială, la care se adaugă ulterior cea alveolară, cel mai frecvent printr-o suprainfectare bacteriană.

DIAGNOSTIC CLINIC

Diagnosticul pozitiv al unei PC trebuie să cuprindă întotdeauna 2 etape:

- în prima etapă, pe criterii clinico-radiologice şi biologice se stabileşte dacă pneumonia este bacteriană sau non-bacteriană.
- în a doua etapă se încearcă identificarea agentului etiologic prin examene bacteriologice şi/sau serologice.

Argumentele clinice în favoarea diagnosticului de PC sunt: tusea în absenţa altor semne de afectare a căilor aeriene superioare, febra, tahipneea peste 25 respiraţii/min, tahicardia peste 100/min, ralurile crepitante localizate.

Clasic se considera că pneumoniile alveolare pot fi diferenţiate de cele interstiţiale pe criterii clinice, radiologice şi biologice *(tabelul 7.4.)*[30]. Prototipul pneumoniilor alveolare este pneumonia pneumococică, iar al celor interstiţiale este pneumonia cu Mp sau Cp.

Tabelul 7.4. *Criterii de diagnostic diferenţial între o pneumonie alveolară şi una interstiţială*[30]

Criterii de diagnostic diferenţial	PC alveolară	PC interstiţială
Criterii clinice	**Debut brutal** cu: - febră mare (39-40°C) - frison puternic - junghi toracic - tuse cu spută muco-purulentă sau ruginie - absenţa semnelor de afectare a căilor aeriene superioare - sindrom clinic de condensare pulmonară: matitate, accentuarea vibraţiilor vocale, suflu tubar, raluri crepitante.	**Debut gradat, „gripal"**: - febră moderată - mici frisonete - absenţa junghiului - tuse seacă, iritativă - prezenţa semnelor de afectare a căilor aeriene superioare: rinoree, strănut, odinofagie, disfonie. - absenţa sindromului clinic de condensare. Discreţia sau absenţa semnelor obiective.
Criterii radiologice	Pneumonie lobară Bronhopneumonie ± Reacţie pleurală	Pneumonie interstiţială Pneumonie mixtă
Criterii biologice	Leucocitoză cu neutrofilie Sindrom inflamator biologic	Nr. normal de leucocite sau leucopenie cu limfomonocitoză Absenţa sau discreţia sindromului inflamator biologic

Din păcate, actualmente această diferenţiere este posibilă numai în 60% din cazuri. În restul de 40% din cazuri tabloul clinico-radiologic este puţin evocator sau înşelător[8]. Acest fapt se explică prin aceea că toată semiologia clinică şi radiologică se bazează în totalitate pe capacitatea de reacţie, de apărare a pacientului (pe prezenţa şi intensitatea reacţiilor inflamatorii locale şi generale).

Tusea poate lipsi în 20-40% din cazuri, iar febra în 20% din cazuri[5]. Sindromul clinic de condensare este prezent în 15-30% din cazuri. Ralurile crepitante izolate apar la 80% din pacienţi[5].

Uneori semnele clinice de PC se intrică cu cele ale unor afecţiuni asociate ca BCA, astm bronşic, cancer bronhopulmonar etc.

Studii recente au arătat că din punct de vedere statistic nici unul din semnele sau simptomele clinice nu sunt suficient de sensibile şi specifice pentru a permite diferenţierea pneumoniilor alveolare de cele interstiţiale[8].

Radiografia pulmonară aduce informaţii preţioase, care pot ajuta diagnosticul diferenţial între PC alveolare şi interstiţiale. Din păcate, uneori nici radiografia pulmonară nu poate tranşa diagnosticul.

În faţa unui tablou care asociază febră, tuse şi opacitate pulmonară trebuie avute în vedere şi excluse unele cauze non-infecţioase ca: insuficienţa cardiacă congestivă, colagenozele cu afectare pulmonară, granulomatoza Wegener, sarcoidoza, limfangita carcinomatoasă, limfomul cu localizare pulmonară, pneumonia medicamentoasă, infarctul pulmonar, atelectazia pulmonară, vasculita Churg Strauss, pneumonia de hipersensibilizare, pneumonia cu eozinofile etc.

Prin urmare alegerea antibioticoterapiei iniţiale este în majoritatea cazurilor „probabilistică", bazându-se în special pe prezenţa sau absenţa factorilor de risc şi a criteriilor de gravitate.

RADIOGRAFIA PULMONARĂ

La pacienţii care au necesitat spitalizare pentru o PC, radiografia pulmonară (faţă şi profil) face parte din lista de investigaţii obligatorii *(tabelul 7.5.)*[5]. Aceste investigaţii evaluează severitatea, complicaţiile şi patologiile asociate în vederea stabilirii conduitei terapeutice adecvate.

Şcoala medicală franceză şi European Respiratory Society nu recomandă efectuarea de rutină a radiografiei pulmonare la pacienţii cu PC necomplicate trataţi ambulator. Ea este însă indicată în următoarele situaţii[8,15]:

- prezenţa semnelor de gravitate sau a factorilor de risc pentru forme severe;
- evoluţie clinică nefavorabilă sub antibioticoterapia de primă intenţie;
- când se suspectează o etiologie particulară (pneumocistoza, TBC) sau apariţia unei complicaţii (abces pulmonar, empiem pleural);
- când este greu de făcut distincţia clinică între o PC şi o BCA;
- când există un dubiu asupra etiologiei unei stări febrile;
- imunodeprimaţii şi pacienţii în vârstă de peste 75 de ani, la care evoluţia clinică poate fi înşelătoare;
- infecţii respiratorii şi/sau antibioticoterapii recente.

Şcoala medicală americană recomandă efectuarea de rutină a radiografiei pulmonare la toţi pacienţii cu PC trataţi ambulator, apreciind că rezultatele acesteia pot influenţa decizia terapeutică[1,5]. Ea trebuie efectuată în primele 24-48 de ore de la debut sau imediat atunci când există semne de gravitate sau când PC a survenit la un subiect tarat sau imunodeprimat.

Cauzele rezultatelor radiologice fals negative în PC sunt: deshidratarea, neutropenia severă, examinarea precoce în primele 24 de ore de la debut, pneumocistoza. În deshidratarea şi neutropenia severă are loc o reducere a intensităţii reacţiei inflamatorii acute pulmonare. În 10-30% din cazurile de pneumocistoză nu apar modificări radiologice pulmonare.

Tabelul 7.5. *Investigaţiile paraclinice efectuate de rutină la pacienţii spitalizaţi pentru pneumonii comunitare*[5]

- Radiografie pulmonară
- Determinarea gazelor sanguine
- Hemogramă completă
- Probe biochimice pentru evaluarea funcţiei renale şi hepatice. Ionogramă
- Serologie HIV (între 15-45 de ani)
- Hemoculturi
- Examen bacteriologic al sputei (frotiu, culturi)
- Examen al lichidului pleural: citologic, biochimic (proteine, glucoză, pH, LDH) şi bacteriologic (frotiu, culturi pentru bacterii aerobe, anaerobe şi BK)

Cauzele rezultatelor fals pozitive de PC sunt infiltratele pulmonare non-infecţioase (embolie pulmonară, insuficienţă cardiacă globală, boli pulmonare cronice etc).

Tomografia computerizată pulmonară este mai sensibilă decât radiografia simplă în decelarea infiltratelor pulmonare. Ea este foarte utilă în diagnosticarea unor infiltrate interstiţiale, empieme pleurale, cavităţi, adenopatii hilare sau afecţiuni pulmonare multifocale[4,5].

Diagnosticul diferenţial radiologic al PC la imunocompetenţi[5] este prezentat în *tabelul 7.6.*

Tabelul 7.6. *Diagnosticul diferenţial radiologic al PC la imunocompetenţi*[5]

Aspect radiologic	Etiologie
Opacitate focală	Pneumococ *Haemophilus influenzae* *Mycoplasma pneumoniae* *Legionella* *Chlamydia pneumoniae* *Staphylococcus aureus* BK
Infiltrat interstiţial sau miliariform	Virusuri *Mycoplasma pneumoniae* BK Fungi patogeni
Adenopatii hilare + infiltrat interstiţial sau segmentar	Virusul Ebstein Barr Tularemia *Chlamydia psittaci* *Mycoplasma pneumoniae* BK Fungi patogeni
Cavităţi	Bacterii anaerobe BK Fungi patogeni Bacili gram negativi *Staphylococcus aureus*

ALTE INVESTIGAŢII PARACLINICE

Ele sunt recomandate numai la pacienţii spitalizaţi pentru PC *(tabelul 22)*.

Hemograma completă poate oferi unele informaţii orientative.

- *Anemia* sugerează fie o infecţie cu Mp (hemoliză datorată aglutininelor la rece), fie o boală cronică asociată cauzatoare de anemie, fie o pneumonie complicată.
- *Leucocitoza* (>10.000/mm^3) sugerează etiologia bacteriană a PC.
- *Leucopenia* (<3000/mm^3) şi *hiperleucocitoza* (>25.000/mm^3) sunt factori de prognostic nefavorabil.

Determinarea gazelor sanguine are valoare prognostică: hipoxemia (pO_2 < 60 mmHg) este un criteriu de spitalizare a bolnavului în servicii de ATI.

DIAGNOSTIC ETIOLOGIC

Diagnosticul etiologic al unei pneumonii este în general dificil. Confirmarea etiologiei unei pneumonii[5] se bazează pe cel puţin unul din următoarele elemente:

- *Izolarea unui agent patogen pentru pulmon în prelevate necontaminate* cu floră saprofită: hemocultură, lichid pleural, aspirat transtraheal sau transtoracic, metastaze septice.
- *Izolarea în spută a unui agent patogen pentru pulmon, care nu poate coloniza căile aeriene superioare sau inferioare în absenţa bolii: Mycobacterium tuberculosis, Legionella,* fungi patogeni *(Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitis, Cryptococcus neoformans), Strongyloides,* virusuri gripale, virusul sinciţial respirator, hantavirusuri, adenovirusuri, virusuri Coxsackie, *Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii, Mycoplasma pneumoniae şi Chlamydia pneumoniae.* Ultimii doi agenţi patogeni pot fi rareori izolaţi şi de la adulţi sănătoşi.
- *Teste serologice pozitive:* evidenţierea anticorpilor specifici de tip IgM sau creşterea de 4 ori a titrului de anticorpi specifici, între 2 determinări succesive, efectuate la interval de 10-14 zile.

Din păcate, etiologia rămâne necunoscută în 30-60% din pneumonii.

Testele disponibile pentru diagnosticul etiologic al PC[5] sunt prezentate în *tabelul 7.7.*

În practica ambulatorie curentă, medicul are la dispoziţie cel mult examenul citobacteriologic al sputei (frotiu colorat Gram şi culturi).

Examenul cito-bacteriologic al sputei expectorate

El este efectuat de rutină la toţi pacienţii cu PC spitalizate *(tabelul 7.5.)*.

Şcoala medicală americană[1] recomandă efectuarea examenului direct al sputei (frotiu colorat gram) la toţi pacienţii cu PC trataţi ambulator, considerând că acesta ar putea aduce rapid informaţii preţioase pentru orientarea antibioticoterapiei. Culturile din spută sunt opţionale.

Şcoala medicală franceză şi European Respiratory Society nu recomandă efectuarea de rutină a examenului citobacteriologic[2,15] al sputei, la pacienţii cu PC nespitalizate, aducând următoarele motivaţii:

- 10-30% din bolnavii cu PC nu expectorează.
- 15-30% din pacienţi au fost trataţi în prealabil cu antibiotice, fapt care şansa izolării agentului etiologic.

- Rezultatele sunt deseori neconcludente. Există un procent mare de rezultate fals pozitive, datorate contaminării sputei cu bacterii din flora saprofită buco-faringiană. Alteori, sputele sunt contaminate cu bacterii exogene în cursul manipulării lor. De aceea este absolut necesară respectarea unor condiţii riguroase de recoltare, transport şi prelucrare.
- Interpretarea rezultatelor necesită un personal de laborator bine instruit şi o bună colaborare între clinician şi medicul de laborator.
- Unii agenţi patogeni frecvent implicaţi în PC nu pot fi evidenţiaţi pe frotiuri sau medii de cultură uzuale *(Legionella, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae,* virusuri).

Examenului citobacteriologic al sputei este însă recomandat în ambulator[2] în următoarele situaţii:

- Prezenţa semnelor de gravitate;
- Evoluţie nefavorabilă sub antibioticoterapia de primă intenţie;
- Suspicionarea unui agent etiologic mai rar întâlnit;
- Pacienţi imunodeprimaţi;
- Antecedente recente de infecţie bronhopulmonară;
- Spitalizări şi/sau antibioticoterapii repetate.

Recoltarea sputei trebuie să respecte următoarele reguli[1,2,5]:

- Se efectuează dimineaţa la trezire.
- Este precedată de o toaletă a cavităţii bucale cu o soluţie uşor dezinfectantă, urmată de o clătire abundentă cu ser fiziologic.
- Se recoltează secreţiile rezultate după un efort de tuse. Expectoraţia poate fi indusă prin inhalarea de aerosoli hipertonici salini sau prin kineziterapie. Aceasta este foarte utilă pentru detectarea BK şi a *Pneumocystis carinii* la bolnavii care nu expectorează spontan.
- Atunci când se suspectează fungi patogeni sau BK se recomandă efectuarea a trei prelevări matinale.
- Se efectuează înaintea oricărei terapii cu antibiotice sau după 48 de ore de la întreruperea acesteia.
- Sputa trebuie rapid transportată la laborator şi examinată în primele 2-5 ore după recoltare.

Prelucrarea sputei în laborator parcurge următoarele etape[5]:

- Alegerea unui fragment purulent pentru efectuarea frotiurilor şi culturilor.
- „Screening-ul citologic" în vederea confirmării originii bronhopulmonare a probei şi a eliminării probelor cu aspect de salivă. El se face la microscopul optic cu obiectivul x100. Criteriile citologice prin care se confirmă originea bronhopulmonară a probei sunt prezenţa:
    - >25 polimorfonucleare/câmp;
    - <10 celule epiteliale scuamoase/câmp (celule de origine faringiană).

Pentru BK şi *Legionella* nu este necesar screening-ul citologic. Laboratoarele raportează că 10-70% din probele primite nu îndeplinesc criteriile citologice din cauza unor greşeli de recoltare şi manipulare.

- Metode rapide de diagnostic direct:
    - *examenul microscopic direct* al sputei, pe frotiuri colorate Gram, în imersie, cu obiectivul x100. Acesta oferă rapid rezultate care pot orienta alegerea

antibioticoterapiei. Se pot utiliza şi alte coloraţii în funcţie de etiologia suspectată *(tabelul 24)*.

- *evidenţierea acizilor nucleici* bacterieni sau virali în secreţiile respiratorii prin PCR *(polimerase chaine reaction)* se poate efectua numai în laboratoare specializate pentru: *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Legionella*, BK, mycobacterii atipice, adenovirusuri, hantavirusuri. În SUA ea este autorizată de către *Food Drug Administration* numai pentru diagnosticul infecţiei cu BK atunci când frotiurile sunt pozitive[1].
- evidenţierea antigenelor bacteriene sau virale în secreţiile respiratorii prin:
  - imunoflourescenţă (anticorpi imunfluorescenţi) pentru antigene de *Legionella, Pneumocystis carinii*, virusuri gripale, paragripale, sinciţial respirator şi adenovirusuri. Aceasta este o metodă de diagnostic rapid, care nu este accesibilă tuturor laboratoarelor. Interpretarea rezultatelor depinde de experienţa medicului de laborator.
  - reacţii imunoenzimatice pentru: virusuri gripale, paragripale tip 1, 2 sau 3, virus sinciţial respirator şi adenovirusuri. Sensibilitatea acestor teste este de peste 80%.
  - aglutinare latex sau contraimunelectroforeză pentru antigene de pneumococ (Quellung test) este acceptată numai în Europa. Ea nu este utilizată în SUA din cauza sensibilităţii şi specificităţii reduse, a costului şi rezultatelor tardive. Interpretarea rezultatelor depinde mult de experienţa medicului de laborator.

• Culturi pe medii uzuale pentru bacterii aerobe şi anaerobe. Când se suspectează implicarea *Legionellei, fungilor, Chlamydiei pn* sau BK se utilizează medii speciale adecvate. Cuantificarea bacteriilor în cultură (culturi cantitative) creşte acurateţea diagnosticului etiologic. Efectuarea antibiogramei este obligatorie pentru bacteria predominantă în cultură.

• Studierea concordanţei dintre rezultatele frotiurilor şi culturilor.

• Evidenţierea în urină a antigenelor de *Legionella pneumophila* serogrup 1 este accesibilă unui număr limitat de laboratoare. Ea are o sensibilitate (50-60%) şi o specificitate (95%) similare culturii. Este utilizată mai mult în SUA. Se pot cerceta în urină şi antigene de pneumococ, metodă utilizată mai mult în SUA.

Interpretarea rezultatelor frotiurilor şi culturilor trebuie efectuată de un medic de laborator cu experienţă şi în strânsă colaborare cu clinicianul. În SUA[1] se apreciază că la pacienţii care nu au fost trataţi în prealabil cu antibiotice, agentul patogen al pneumoniei poate fi identificat în spută la 60% din cazuri. Terapia anterioară cu antibiotice reduce şansa izolării agentului etiologic la 20-30% pentru stafilococul auriu şi BGN sau chiar la zero pentru pneumococ şi *Haemophilus influenzae*.

Este sugestivă pentru diagnosticul etiologic predominanţa netă a unei bacterii cu potenţial patogen (pneumococ, bacili gram negativi) atât pe frotiurile colorate gram cât şi în culturi. Valoarea diagnostică este maximă atunci când rezultatele frotiurilor şi culturilor sunt concordante, evidenţiind predominanţa aceleiaşi bacterii.

În SUA se apreciază că atunci când sputa este corect recoltată şi prelucrată, concordanţa între frotiu şi cultură poate atinge 90%[1]. Pentru pneumonia pneumococică sensibilitatea frotiului colorat Gram este apreciată la 50-60%, iar specificitatea la peste 80%[1,5].

Un rezultat negativ la o cultură efectuată dintr-o spută care îndeplineşte criteriile citologice poate exclude etiologia stafilococică şi BGN a pneumoniei, dar nu poate înlătura etiologia pneumococică şi *Haemophilus influenzae*[1,5].

Performanţa examenului bacteriologic al sputei creşte prin efectuarea culturilor cantitative sau semicantitative. Sunt semnificative pentru diagnosticul etiologic rezultatele cu peste 10^7 bacterii/ml pentru prelevările expuse riscului contaminării cu floră saprofită şi peste 10^3 bacterii/ml pentru prelevările efectuate prin tehnici speciale.

Mensa[43] a comunicat recent rezultatele unui studiu asupra utilităţii examenului bacteriologic al sputei în diagnosticul etiologic al pneumoniilor comunitare. Studiul a fost efectuat pe un lot de 1669 pacienţi. Dintre aceştia 40% au avut tuse seacă şi nu au putut furniza o probă de spută. Din restul de 60% de pacienţi, jumătate au recoltat incorect sputa, care avea aspect de salivă. Din cei 30% de pacienţi care au recoltat corect sputa, numai la 14% s-a identificat o bacterie predominantă la examenul direct şi/sau au avut o cultură pozitivă din spută (în majoritatea cazurilor cu pneumococ). Per ansamblu numai la 10% din pacienţi s-a putut stabili un diagnostic etiologic al PC pornind de la examenul bacteriologic al sputei. Acelaşi procent a fost întâlnit şi la pacienţii bacteriemici. Astfel, din cei 133 bolnavi care au avut o bacteriemie cu pneumococ, numai la 13 s-a regăsit acelaşi pneumococ în spută.

Examenul bacteriologic al secreţiilor bronhopulmonare recoltate prin tehnici speciale

Recoltarea secreţiilor bronhopulmonare prin metode invazive, în scopul evitării contaminării cu bacterii din flora bucofaringiană este recomadată în următoarele situaţii: pneumonii severe, pneumonii nozocomiale, pneumonii la imunodeprimaţi, evoluţie nefavorabilă sub antibioticoterapia de primă intenţie şi atunci când se suspicionează agenţi etiologici ca *Pneumocistis carinii, Toxoplasma gondii, Criptococcus neoformans, Legionella,* virus citomegalic, bacilul Koch.

Tehnicile invazive de recoltare a secreţiilor bronhopulmonare sunt:

- *Aspiraţia transtraheală (ATT) şi puncţia transtraheală* sunt rar utilizate din cauza posibilelor accidente (emfizem cutanat, hemoragii, abcese paratraheale, reacţii vasovagale). La adultul sănătos, aspiratul transtraheal este steril. La pacienţii cu BPOC sau bronşiectazii, căile aeriene inferioare pot fi colonizate cu bacterii cu potenţial patogen, chiar în absenţa semnelor de infecţie respiratorie acută.
- *Aspiraţia transtoracică* ghidată ecografic sau tomografic este rar utilizată, din cauza complicaţiilor posibile (pneumotorax, hemoragii). Ea rămâne utilă în cazul opacităţilor pulmonare solitare.
- *Bronhoscopia* cu prelevarea secreţiilor respiratorii direct din căile aeriene inferioare. Acesată metodă este ideală pentru decelarea unor bacterii care nu fac parte din flora ce colonizează căile aeriene superioare: *Mycobacterium tuberculosis, Pneumocystis carinii, Legionella,* fungi patogeni, virusuri. Pentru detecţia „bacteriilor convenţionale" (pneumococ, stafilococ, BGN) culturile din secreţiile aspirate prin interiorul canalului bronhoscopului nu s-au dovedit superioare celor din sputa expectorată. Această observaţie se explică prin faptul că în timpul traversării căilor aeriene superioare canalul interior al bronhoscopului se contaminează cu salivă. Tehnicile folosite actualmente pentru a reduce riscul contaminării bronhoscopului şi a creşte acurateţea rezultatelor examenului bacteriologic sunt:

- periaj distal protejat, cu ajutorul unui cateter telescopic dublu + cultură cantitativă;
- lavaj bronhioloalveolar (LBA) + cultură cantitativă;
- periaj distal cu cateter simplu + cultură cantitativă.

Efectuarea culturilor cantitative creşte performanţa examenului bacteriologic. Se apreciază că este vorba de o infecţie la nivelul căilor aeriene inferioare atunci când se decelează peste 10^5 bacterii/ml pentru periajul distal şi între 10^3-10^4 bacterii/ml pentru LBA. Valorile situate sub acest prag sugerează numai o contaminare bacteriană a căilor respiratorii. Centrifugarea lichidului de LBA creşte acurateţea diagnosticului.

Indicaţiile actuale ale bronhoscopiei sunt: TBC la bolnavii care nu expectorează, pneumoscistoza, pneumonia cu CMV la bolnavii transplantaţi medular, pneumoniile la imunodeprimaţi, pneumoniile nozocomiale (în special la pacienţii intubaţi).

Bronhoscopia are avantajul că permite decelarea unor leziuni anatomice precum şi efectuarea unor biopsii pentru examen histopatologic.

Examenul bacteriologic al lichidului pleural

Se apreciază că 30-50% din PC se însoţesc de revărsat pleural[1,5].

Empiemul pleural este întâlnit numai în 1-2% din PC, mai ales în formele severe, care necesită spitalizare[1,5].

Spaţiul pleural este în mod normal steril. Izolarea unei bacterii în revărsatul pleural care însoţeşte o PC confirmă etiologia pneumoniei. Bacteriile izolate din empiemele pleurale sunt BGN (25-50%), stafilococ auriu (10-40%), bacterii anaerobe (20-75%) şi pneumococ (5-15%)[1].

În 5-20% din empiemele pleurale lichidul pleural este steril, iar în 20-70% din cazuri infecţia este polimicrobiană[1,5].

Puncţia pleurală (toracocenteza) se efectuează numai la pacienţii spitalizaţi. În empiemul pleural apar următoarele modificări ale lichidului pleural: pH < 7,1, LDH > 1.000UI/l, număr de celule > 25.000/ml, cu predominanţă de polinucleare, glucoză < 60 mg/dl, acid lactic > 5 mmol/l, prezenţa de bacterii pe frotiurile Gram şi/sau culturi[1,5].

Un pH al lichidului pleural sub 7,3 este un factor predictiv pentru o evoluţie favorabilă sub antibioticoterapie, în timp ce un pH sub 7,1 anunţă necesitatea drenajului pleural[1,5].

Hemocultura

Se recomandă recoltarea a 2 hemoculturi înaintea începerii antibioticoterapiei la toţi pacienţii spitalizaţi pentru PC[1,5].

Se apreciază că în 25-30% din PC hemoculturile sunt pozitive, permiţând diagnosticul etiologic al pneumoniei[1].

Hemocultura pozitivă reprezintă un factor de prognostic nefavorabil pentru o PC.

Diagnosticul serologic

Diagnosticul serologic (diagnostic indirect) constă în evidenţierea anticorpilor specifici unui agent patogen. El este foarte util pentru elucidarea etiologiei pneumo-

niilor produse de agenți patogeni care cresc greu pe mediile de cultură, fiind deci greu de izolat și identificat: *Mycoplasma pneumoniae, Chlamidia pneumoniae și Chlamidia psittaci, Coxiella Burnetti* și virusuri cu tropism respirator.

Identificarea anticorpilor specifici de tip IgM semnifică infecție acută recentă.

Atunci când laboratorul nu are la dispoziție teste serologice care diferențiază anticorpii IgM de cei IgG este semnificativă pentru diagnostic o creștere de 4 ori a titrului de anticorpi totali între 2 determinări succesive, efectuate la interval de 2 săptămâni.

Inconvenientele diagnosticului serologic sunt:

- Rezultate tardive, care nu permit o decizie terapeutică țintită.
- Există mai multe tipuri de teste serologice cu sensibilități și specificități diferite și rezultate nestandardizate.
- Există reacții pozitive încrucișate între mai mulți agenți patogeni.

În primoinfecția cu *Chlamydia pneumoniae* anticorpii de tip IgM apar după 3 săptămâni, iar cei de tip IgG după 8 săptămâni. Deci, absența anticorpilor în primele săptămâni după infecție nu exclude etiologia chlamydiană. În timpul reinfecțiilor titrul IgG anti-Cp crește rapid, în timp ce titrul IgM rămâne neschimbat.

Reacțiile serologice pentru *Legionella* sunt de obicei negative în timpul infecției acute. Unii autori admit că un titru de anticorpi >1/256 poate fi un criteriu pentru diagnosticul prezumtiv de legioneloză.

***Tabelul** 7.7. Teste de diagnostic etiologic în pneumoniile comunitare*[5]

Agent etiologic	**Produs patologic**	**Teste de diagnostic rapid**	**Cultură Standard**	**Serolgie**	**Alte metode de diagnostic**
Bacterii aerobe: pneumococ, BGN, *H.influenzae*, stafilococ auriu, *M. catarrhalis*	Spută, sânge, lichid pleural, BP, ATT	Frotiuri col. Gram	Da	-	Antigen urinar pentru *S. pneumoniae*
Bacterii anaerobe	ATT, lichid pleural	Frotiuri col. Gram	Da	-	
Legionella sp	Spută, BP, lichid pleural, ATT	Examen direct cu anticorpi fluorescenți (numai pt *L. pneumophila)* PCR (experimental)	Da*	IFI ELISA	Antigene urinare - metodă rapidă și sensibilă de diagnostic numai pt. *L. pneumophila* tip 1)*
Nocardia sp	Spută, ATT, LBA	Frotiuri col. Gram sau Col. carbofucsin	Da	-	
Chlamydia sp	Secreții nazofaringiene Spută	PCR pt C. pneumoniae (experimental)	Da*	RFC pentru *C. psittaci* Micro-IF pentru C. pneumoniae (peste 1/64)*	

Tabelul 7.7. (continuare)

Agent etiologic	Produs patologic	Teste de diagnostic rapid	Cultură Standard	Serolgie	Alte metode de diagnostic
Mycoplasma sp	Spută, Secreţii nazo-faringiene	PCR (experimental)	Da*	RFC ELISA RA	Aglutinine la rece (>1/32) în 30-60% din cazuri
Coxiella Burnetti				RFC	
Mycobacterii	Spută, ATT, LBA	Frotiuri col. cu fluorochrom sau carbofucsin PCR	Da		IDR PPD
Fungi: Blastomyces, Coccidiodes, Histoplasma	Spută, LBA, BP	Frotiuri col KOH sau col. Gomori - methenamine	Da	RFC, RID pt Histoplasma şi Coccidioides	Antigene fungice în LBA, sânge sau urină pt Histoplasma
Fungi oportunişti: Aspergillus Candida Cryptococcus	BP Pt. cryptococ: spută, ser, LBA	Frotiuri col. Gram pt Candida sau col. Gomori-Grocott-methenamine pt. Cryptococ şi Aspergillus	Da	Pt. aspergillus: RID*	CT pulmonar pt. aspergillus Antigene de cryptococ în ser sau LBA Hife septate în secreţiile respiratorii pt. Aspergillus
V. gripale şi paragripale, VSR, CMV	Secreţii nazale aspirat nazofaringian, LBA, BP	Examen direct cu anticorpi fluorescenţi pt. v. gripale, VSR şi CMV Decelare de antigene virale prin teste enzimatice pt. v. gripale şi VSR	Da*	RFC şi HAI pt. v. gripale ELISA şi RIA pentru adenovirusuri	Pt. CMV: cultură din LBA Pt. v. gripale: cultură din secreţii nazale
Hantavirus	Sânge	PCR (experimental)	—	WB pentru IgM* şi IgG	Hemoconcentrare, trombocitopenie, leucocitoză, imunoblaşti (10%)
Pneumocystis	LBA, brosaj bronşic, spută indusă	Frotiuri col: Giemsa, Albastru toluidin, Gomori-Grocott Examen direct cu anticorpi fluorescenţi	—	—	

Legendă: LBA - lavaj bronhioloalveolar, BP - biopsie pulmonară, ATT - aspirat trans-traheal, IFI - imunofluorescenţă indirectă, RFC - reacţie de fixare a complementului, RID - reacţie de imunodifuzie, RA - reacţie de aglutinare, WB - Western Blot, RIA - radio-immunologic assay, HAI - reacţie de hemaglutinoinhibare, PCR - polimerase chaine reaction, CMV - virus citomegalic, VSR - virus sinciţial respirator, HE - hematoxilin-eozină.

* teste disponibile în puţine laboratoare.

PARTICULARITĂŢI ALE PRINCIPALELOR PNEUMONII ÎNTÂLNITE ÎN PRACTICA CURENTĂ

PNEUMONIA PNEUMOCOCICĂ

Deşi incidenţa pneumococului în etiologia PC este în scădere, penumonia pneumococică reprezintă încă 40-50% din totalul pneumoniilor bacteriene.

Sursa de infecţie este reprezentată de bolnavii şi purtătorii sănătoşi de pneumococ. Portajul în populaţia generală variază între 5-25%, fiind mai mare la copii, în sezonul rece şi după infecţiile virale ale căilor respiratorii superioare.

Pneumoniile pneumococice apar de obicei sporadic, afectând cu predilecţie tinerii şi adulţii. Pneumococul ajunge în parenchimul pulmonar prin inhalare sau aspirare, contagiozitatea interumană fiind redusă.

Tabloul clinicoradiologic este cel al unei pneumonii lobare, fiind prototipul acestui tip de pneumonii. Sunt afectaţi cu predilecţie lobii inferiori *(figura 7.1.)*.

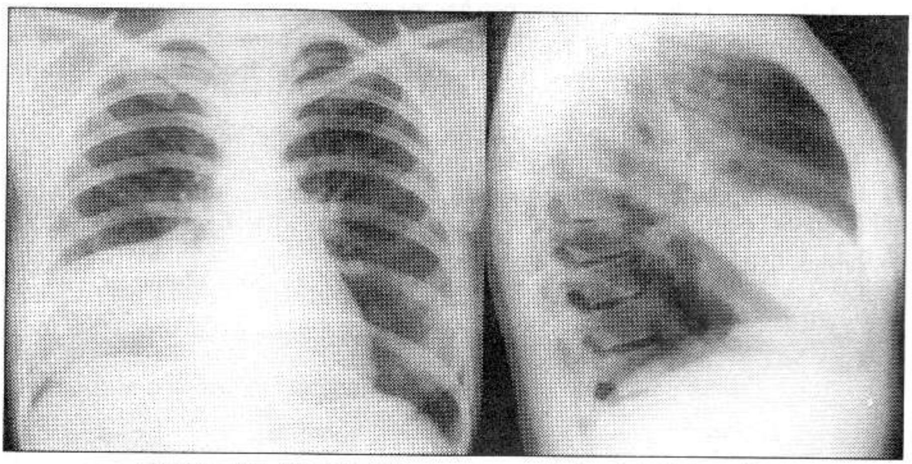


Figura 7.1. *Pneumonie pneumococică a lobului mediu*
Opacitate omogenă, de intensitate medie, cu delimitare superioară netă (scizura orizontală) şi difuz delimitată în jos şi în afară, cu respectarea sinusului costo-diafragmatic drept. Radiografia de profil precizează localizarea la nivelul lobului mediu: opacitate de formă triunghiulară, cu baza la peretele toracic anterior, vârful orientat spre hil, cu delimitare netă superioară (scizura orizontală) şi posterioară (scizura inferioară)

Evoluţia este în majoritatea cazurilor favorabilă cu condiţia instituirii precoce a unei antibioticoterapii corecte. Actualmente se apreciază că mortalitatea globală prin pneumonie pneumococică este sub 5%.

Factorii de prognostic nefavorabil pentru pneumonia pneumococică sunt: vârstele extreme; hemoculturile pozitive; afectarea mai multor lobi; leucopenia; splenectomia

sau asplenia funcţională; prezenţa unei patologii asociate (BPOC, diabet zaharat, ciroză hepatică, insuficienţă cardiacă); implicarea serotipurilor 3 sau 8 de pneumococ; apariţia unor complicaţii extrapulmonare.

Deseori bolnavii prezintă un herpes perioronazal extins.

Complicaţiile sunt rar întâlnite şi pot fi clasificate în:

- *complicaţii pleuropulmonare:* pleurezie serofibrinoasă (25-50% din cazuri), pleurezie purulentă (1-2% din cazuri), abces pulmonar, sindrom de detresă respiratorie acută a adutului (SDRA).

- *complicaţii extrapulmonare:* artrită, peritonită, meningită, pericardită, endocardită. La splenectomizaţi pot apare forme septicemice, fudroaiante, cu şoc, purpură necrotică extensivă, gangrenă a extremităţilor, CIVD. Splina are un rol esenţial în fagocitarea pneumococilor încapsulaţi pătrunşi în torentul circulator.

BRONHOPNEUMONIA STAFILOCOCICĂ

Incidenţa stafilococului auriu în cadrul pneumoniilor bacteriene este în creştere, variind între 2-10%. Ea este maximă în cursul epidemiilor de gripă.

Sunt afectate mai ales vârstele extreme, survenind de obicei ca suprainfecţie bacteriană după viroze respiratorii (gripă la bătrâni, rujeolă la copii). Deseori apare ca pneumonie nozocomială. Căile prin care stafilococul ajunge la parenchimul pulmonar sunt: aspirarea, inhalarea sau diseminarea hematogenă de la un focar aflat la distanţă de pulmon.

Stafilococul determină de obicei un tablou de bronhopneumonie, survenită după un episod de infecţie respiratorie virală. Debutul este brutal cu un sindrom infecţios sever (febră, frisoane repetate, alterarea marcată a stării generale), un sindrom respirator marcat (dispnee, cianoză, tuse cu expectoraţie mucopurulentă). Examenul obiectiv este sărac, putându-se evidenţia multiple focare de condensare şi/sau sindrom pleural.

Radiologic, există nişte imagini sugestive pentru etiologia stafilococică *(figura 7.2. şi figura 7.3.).*

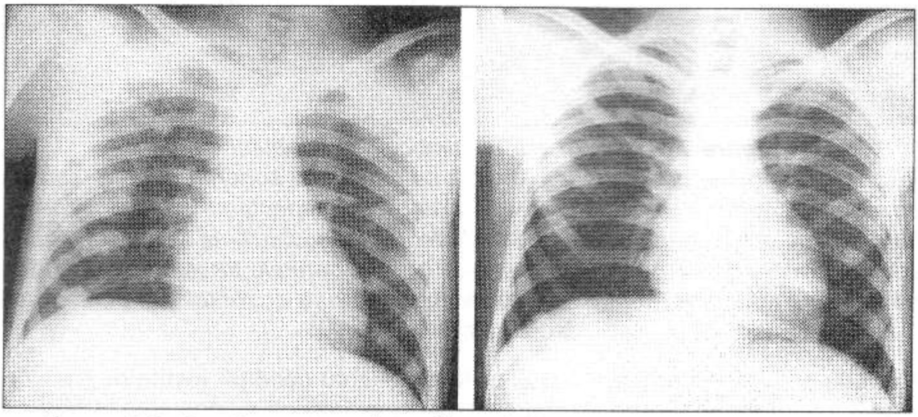


***Figura** 7.2. Bronhopneumonie stafilococică bilaterală (cale hematogenă) Opacităţi periferice multiple, de intensitate medie, ovoidale, care, în evoluţie, cresc în dimensiuni şi cavitează*

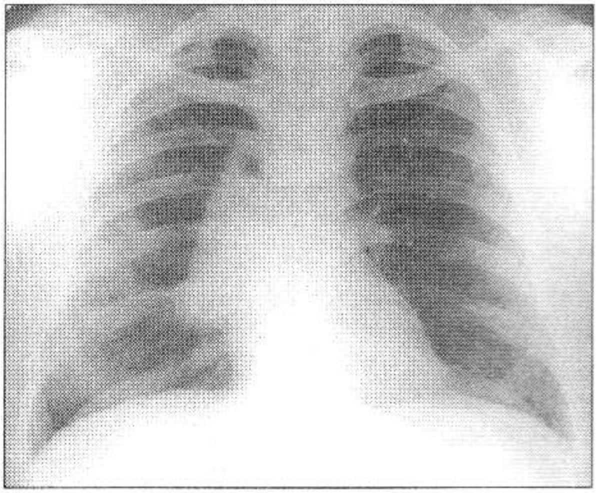


Figura 7.3. *Abces pulmonar stafilococic*
Opacitate de intensitate medie prezentă la nivelul lobului superior drept, cu un mic nivel hidroaeric prezent în regiunea cranială a consolidării

- pneumatocele sau imagini buloase, cu sau fără nivel lichidian, cu perete fin, cu evoluţie extensivă, care se pot rupe în pleură rezultând un piopneumxotorax. Ele apar mai ales la copii;
- opacităţi nodulare multiple cu tendinţă la abcedare (clarificare centrală), confluare şi diseminare în mai mulţi lobi pulmonari;
- empiem pulmonar sau piopneumotorax precoce.

În bronhopneumoniile stafilococice survenite prin diseminare hematogenă, focarele lobulare sunt multiple şi diseminate bilateral în mai mulţi lobi pulmonari.

Evoluţia este severă chiar în pofida tratamentului antibiotic corect, mortalitatea fiind încă crescută. Complicaţiile sunt frecvente, putând fi pleuropulmonare (empiem, piopneumotorax, abcese pulmonare multiple, SDRA) sau extrapulmonare (endocardite, pericardite, meningite, osteomielite, şoc septic).

PNEUMONIA CU KLEBSIELLA PNEUMONIAE *(Bacilul Friedlander)*

K. pneumoniae (Kp) este un bacil gram negativ care poate fi găsit în flora saprofită a căilor respiratorii superioare la 1-60% din populaţia generală, mai frecvent la bătrâni şi la taraţi.

Pneumonia cu Kp este de obicei nozocomială, afectând mai ales bolnavii gravi din secţiile de ATI, cei cu boli cardiorespiratorii cronice, diabet zaharat, ciroze hepatice sau imunodepresii. Kp ajunge în parenchimul pulmonar prin aspirarea secreţiilor nazofaringiene.

Tabloul clinic este cel al unei pneumonii pseudolobare severe, localizată cu predilecţie la nivelul unui lob superior. Ea evoluează cu sindrom infecţios sever, spută gelatinoasă, hemoptoică, tendinţă la colaps şi insuficienţă respiratorie acută.

Radiologic se remarcă de obicei o opacitate confluentă intensă la nivelul unui câmp pulmonar superior, descrisă clasic cu fiind un «bloc negru pneumonic»; poate ocupa teritoriul mai multor segmente, cu sau fără limitare la un lob (deseori delimitarea este marcată prin bombarea scizurii interlobare); evoluează deseori către abcedare şi necroză (microclarităţi în interiorul opacităţii) şi se însoţeşte frecvent de empiem pleural *(figura 7.4.)*.

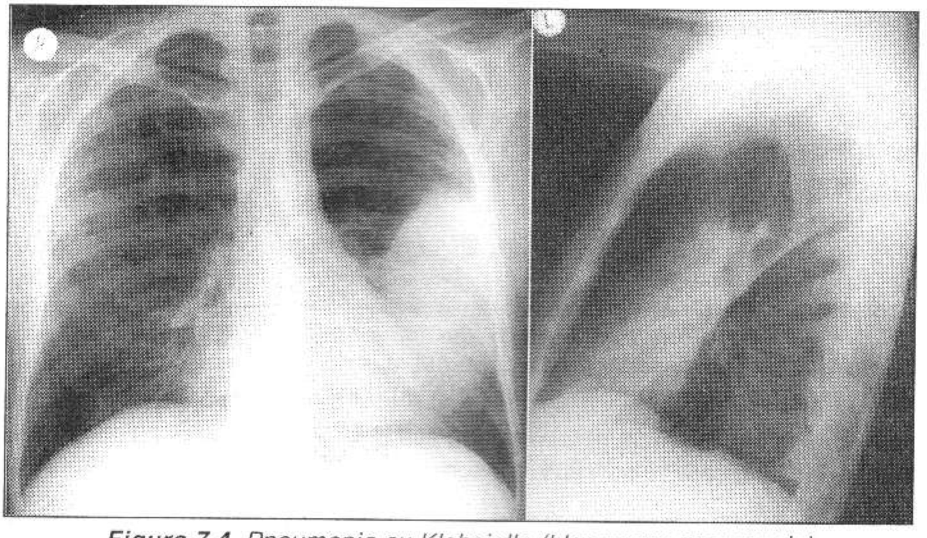


***Figura 7.4.** Pneumonia cu Klebsiella (bloc negru pneumonic)*
Pacient alcoolic cu consolidare extensivă alveolară în lobul superior drept, de intensitate mare, cu minimă bombare de scizură inferioară. Deşi caracteristică pentru Klebsiella pneumoniae, imaginea aceasta apare rar

Evoluţia este de obicei severă, uneori fulminantă, cu mortalitate ridicată (25-50%).

Complicaţiile sunt frecvente putând fi pleuropulmonare (abcese, empieme, SDRA) cât şi extrapulmonare (şoc endotoxinic).

PNEUMONIA CU HAEMOPHILUS INFLUENZAE *(Bacilul Pfeiffer)*

Haemophilus influenzae (Hi) este un cocobacil gram negativ, deseori capsulat, capsula fiind principalul factor de virulenţă. Există 6 serotipuri în funcţie de antigenele capsulare. Serotipul b determină infecţii invazive şi severe.

Se apreciază că 75% din copii şi 35% din adulţi au în flora saprofită faringiană tulpini necapsulate de Hi. La bolnavii cu BPOC s-a izolat Hi chiar din secreţiile bronşice.

Copiii sub vârsta de 5 ani fac frecvent infecţii severe, sistemice cu serotipul b (bronhopneumonii, meningite, epiglotite). Acestea apar de obicei ca suprainfecţii bacteriene după viroze respiratorii. În ţările în care se aplică vaccinarea sistematică anti-Hi a copiilor, infecţiile sistemice cu Hi au dispărut. În România vaccinarea anti-Hi este opţională.

Copiii mari şi adulţii, care în timp s-au imunizat contra serotipului b, fac infecţii uşoare neinvazive (otite, bronşite, pneumonii).

Bătrânii, pacienţii cu BPOC, imunodeprimaţii fac deseori pneumonii sau bronhopneumonii severe ca suprainfecţii după viroze respiratorii.

Tabloul clinicoradiologic la copiii mici şi bătrâni este cel al unei bronhopneumonii severe, cu afectare predominantă a lobilor inferiori, cu evoluţie spre necroză, abcedare, empiem şi diseminare hematogenă. La adulţi, tabloul clinicoradiologic este asemănător pneumoniei pneumococice.

PNEUMONII CU ALŢI BACILI GRAM NEGATIVI

(Pseudomonas aeruginosa, Serratia sp, Proteus sp, E. coli, Acinetobacter)

Ele sunt aproape exclusiv pneumonii nozocomiale, survenind la bolnavii gravi din secţiile ATI (intubaţi, traheostomizaţi, trataţi cu multiple antibiotice). La aceşti pacienţi apare o colonizare intensă a orofaringelui cu bacili gram negativi, de unde sunt uşor aspiraţi.

Pneumoniile cu aceşti bacili gram negativi îmbracă aspectul clinicoradiologic al unor bronhopneumonii severe, cu tendinţă la abcedare şi necroză, letalitatea fiind foarte mare.

PNEUMONIA CU MORAXELLA CATARRHALIS

M. catarrhalis este un diplococ gram negativ, aerob, aparţinând deseori florei saprofite nazale a omului. El este frecvent implicat în infecţiile bronhopulmonare ale bolnavilor cu BPOC, precum şi în sinuzitele şi otitele copilului. Se apreciază că 80-95% din tulpinile de *M. catarrhalis* sunt secretoare de betalactamaze.

PNEUMONIA CU LEGIONELLA PNEUMOPHILA

Legionella pneumophila (Lp) este un bacil gram negativ mic, cu dezvoltare facultativ intracelulară, având ca habitat natural apa dulce şi pământul umed. Principala sursă de infecţie este reprezentată de instalaţiile de aer condiţionat sau apă potabilă. Calea de transmitere este aerodigestivă, contagiunea interumană fiind redusă.

Boala apare sporadic sau în mici focare epidemice (spitale, hoteluri), de obicei în sezonul cald. Sunt afectaţi mai ales bătrânii, alcoolicii, fumătorii, bronşiticii cronici şi imunodeprimaţii non-HIV.

Clinic, infecţia cu Lp poate îmbrăca diferite forme clinice: forme asimptomatice; febra de Pontiac (sindrom pseudogripal fără pneumonie); boala legionarilor.

În *boala legionarilor*, după o incubaţie de 2-10 zile debutul este de tip pseudogripal (febră, frisoane, cefalee, fără rinofaringită). În perioada de stare tabloul clinic este compus din: febră discordantă cu pulsul, alterarea stării generale, tuse iniţial seacă, apoi cu expectoraţie minimă mucoasă. Deseori evoluţia este severă cu insuficienţă respiratorie acută şi SDRA (dispnee şi cianoză marcate). În 25-75% din cazuri apar manifestări extrapulmonare care pot fi evocatoare pentru diagnostic: digestive (diaree, greaţă, vărsături); neurologice (confuzie, obnubilare, comă); renale (proteinurie, insuficienţă renală acută); hepatice (citoliză hepatică moderată + icter); musculare (mialgii, mioliză).

Radiologic, se remarcă un aspect de pneumonie lobară, nesistematizată, care se extinde la alţi lobi (deseori bilateral). Reacţia pleurală este deobicei prezentă.

Biologic şi biochimic se observă leucocitoză moderată cu limfopenie; valori crescute ale: ALAT, CPK, uree, creatinină; hiponatremie; hipofosfatemie; hematurie; proteinurie.

Evoluţia este severă în absenţa tratamentului, cu mortalitate cuprinsă între 15-25%. Aceasta creşte mult în cazul pneumoniilor nozocomiale cu Lp. Convalescenţa este lungă, putând apare recăderi după oprirea tratamentului. Complicaţiile sunt frecvente, putând fi pulmonare (empiem, abces) sau extrapulmonare (insuficienţă renală acută, şoc, CIVD, comă).

PNEUMONIA CU MYCOPLASMA PNEUMONIAE *(Agentul Eaton)*

Mycoplasma pneumoniae (Mp) este un microorganism aflat la graniţa dintre bacterii şi virusuri, lipsit de perete rigid, cu afinitate crescută pentru mucoasa respiratorie unde produce leziuni distructive.

Pneumoniile cu Mp reprezintă peste 50% din pneumoniile interstiţiale şi până la 20% din totalul pneumoniilor. Mp determină frecvent infecţii ale căilor respiratorii superioare (rinofaringită, sinuzite, timpanite buloase) şi mai rar pneumonii. Ea afectează cu predilecţie copiii după vârsta de 5 ani, adolescenţii şi tinerii. Infecţia cu Mp survine în mici focare epidemice în colectivităţile de copii şi tineri, mai ales în sezonul rece. Calea de transmitere este aerogenă, dar contagiozitatea este redusă.

Din punct de vedere clinicoradiologic, pneumonia cu Mp este prototipul pneumoniilor interstiţiale, deşi deseori ea evoluează către o pneumonie alveolo-interstiţială (mixtă). Particularităţile clinice ale pneumoniei cu Mp sunt: incubaţie cuprinsă între 1-5 săptămâni; prezenţa timpanitei buloase şi hemoragice poate sugera etiologia Mp; prezenţa manifestărilor extrapulmonare mediate imunologic (depunere de complexe antigen-anticorp, fenomene autoimune).

Radiologic se remarcă infiltrate reticulo-nodulare, hiliobazale, uni sau bilaterale. Rareori apar opacităţi lobare, segmentare sau revărsat pleural *(figura 7.5.)*.

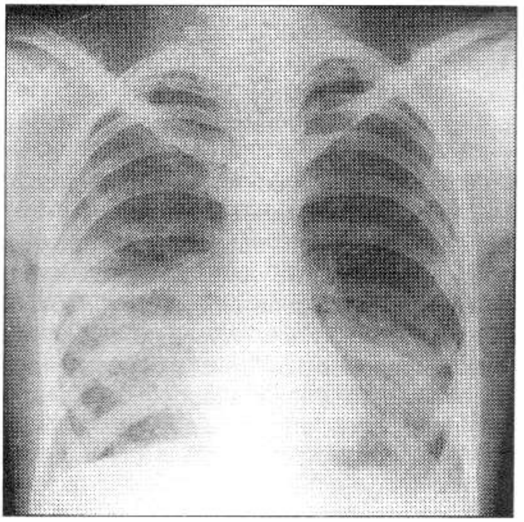


Figura 7.5. *Pneumonie cu Mycoplasma pneumoniae (Agentul Eaton) Infiltraţie bilaterală hiliobazală, cu tendinţă la consolidare segmentară la nivelul lobului inferior stâng şi minimă reacţie pleurală laterobazală stângă. Aceste aspecte sunt greu de diferenţiat de cele din pneumoniile virale*

Biologic se constată: leucocitoză cu neutrofilie în 50% din cazuri; VSH mult crescută; prezența aglutininelor la rece în 50-70% din cazuri, care este evocatoare pentru diagnostic la un titru mai mare de 1/64; reacții fals pozitive pentru sifilis.

Evoluția este benignă și autolimitantă, dar vindecarea spontană se produce lent, în 2-4 săptămâni. Antibioticoterapia grăbește vindecarea. Convalescența este lungă.

Complicațiile sunt rar întâlnite. Ele pot fi clasificate în:

- Pleuropulmonare: SDRA, pleurezii serofibrinoase.
- Extrapulmonare: hematologice (anemii hemolitice datorate aglutininelor la rece, purpură trombocitopenică); neurologice (meningite, encefalite, mielite transverse, neuropatii periferice); cutanate (eritem polimorf până la sindrom Stevens-Johnson, eritem nodos, erupții variate); cardiace (mio- sau pericardite); artrite; renale (glomerulonefrite); digestive (hepatite, pancreatite); sindrom febril prelungit cu sau fără hepatosplenomegalie.

PNEUMONII CU CHLAMYDII

Chlamydiile sunt microorganisme aflate la granița dintre bacterii și virusuri, care posedă perete propriu și care sunt întotdeauna „parazite" intracelulare. Ele sunt împărțite în 3 specii distincte: *C. trachomatis* care determină trahomul și unele boli venerice (limfogranulomatoza veneriană Nicolas Favre, uretrite, rectite); *C. psittaci* și *Ch. pneumoniae* (tulpina Twar) care produc pneumonii interstițiale și infecții de căi respiratorii.

C. psittaci are rezervor aviar reprezentat de: păsări exotice (papagali, canari) și păsări domestice (rațe, curcani, porumbei, găini). Păsările fac forme ușoare de boală (anorexie, diaree) și elimină chlamydii prin pene și fecale. Omul se infectează accidental prin inhalarea de praf provenit din penele păsărilor bolnave sau aer contaminat cu resturi de fecale aviare.

Boala are caracter profesional, afectând persoanele care vin în contact cu păsări. Boala transmisă de papagali se numește *psittacoză*, iar cea transmisă de alte păsări se cheamă *ornitoză*. Transmiterea interumană este excepțională.

C. psittaci determină un tablou clinic de pneumonie ineterstițială cu următoarele particularități: incubație cuprinsă între 1-2 săptămâni; debut pseudogripal cu cefalee intensă, care mimează o meningită; mialgii intense în centuri; angină; manifestări extrapulmonare prin diseminare sanguină și vasculită multiviscerală; splenomegalie.

C. pneumoniae (Twar) are rezervor uman și transmitere interumană pe cale aeriană. Ea determină frecvent infecții ale căilor respiratorii superioare sau inferioare și mai rar pneumonii interstițiale însoțite de angină și cu evoluție trenantă.

Radiologic, inițial apare un aspect de pneumonie interstițială, iar după o săptămână pot apare una sau mai multe opacități sistematizate, cu aspect de „geam mat" care afectează de obicei lobii mijlocii. Aspectul radiologic sugerează o pneumonie mixtă, alveolo-interstițială.

Biologic se constată deseori o creștere a titrului ALAT.

Evoluția este de obicei trenantă, cu convalescență prelungită. Există forme ușoare pseudogripale și forme severe pseudotifoidice, care netratate au o mortalitate ridicată.

Complicaţiile pot fi pulmonare (insuficienţă respiratorie acută) şi extrapulmonare prin diseminare sanguină (pericardite, miocardite, meningite, encefalite, poliradiculonevrite, hepatonefrite).

PNEUMONIA CU COXIELLA BURNETTI *(Febra Q)*

Coxiella Burnetti (Cb) este ataşată familiei Rickettsiilor, care sunt nişte microorganisme aflate la graniţa dintre bacterii şi virusuri, parazite intracelulare, transmise la om prin înţepăturile unor artropode. Rickettsiile produc boli febrile cu afectare vasculară, stare tifică şi exantem. Cb se deosebeşte de rickettsii prin următoarele caractere: este rareori transmisă prin intermediul artropodelor; este foarte rezistentă în mediul exterior; reacţia Weil Felix este negativă.

Sursa de infecţie este reprezentată de bovine, ovine, caprine sau rozătoare. Acestea fac boli uşoare, uneori asimptomatice, soldate cu avort sau sterilitate. Omul se infectează accidental pe cale aeriană (aer sau praf contaminat), digestivă (lapte contaminat) sau cutaneomucoasă (contact direct cu animalul bolnav). Omul are o susceptibilitate la infecţii cu Cb superioară animalelor, şi de multe ori, cazul de boală umană este revelator pentru existenţa unui focar animal ignorat.

Boala are caracter profesional, afectând mai ales agricultorii, veterinarii, zootehniştii, îngrijitorii de animale şi este mai frecventă în mediu rural. Clinic, Cb produce un tablou de pneumonie interstiţială cu următoarele particularităţi: incubaţie cuprinsă între 10-20 zile; debut pseudogripal cu febră, cefalee, mialgii şi artralgii intense; sindrom respirator discret (tuse seacă); evoluţie trenantă; hepatosplenomegalie.

Radiologic se constată un aspect de pneumonie interstiţială pe fondul unui aspect de «geam mat» al întregului parenchim. Uneori apar opacităţi sistematizate „vătoase“ sau reacţii pleurale *(figura 7.6.)*.

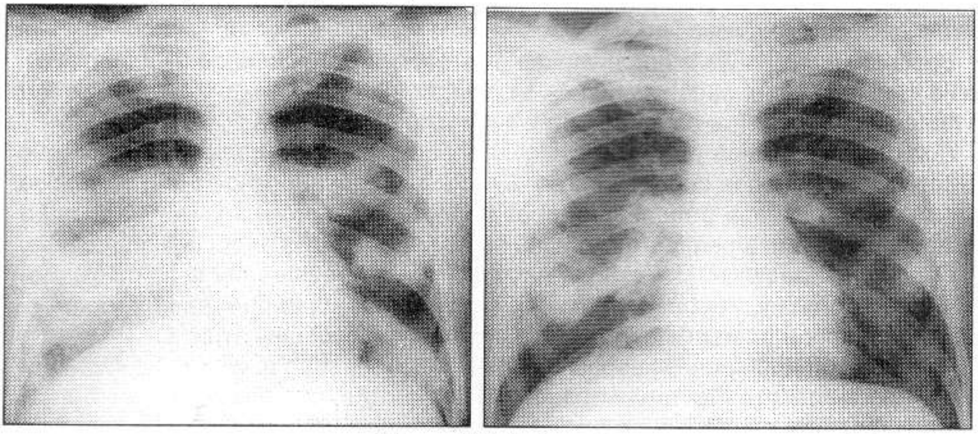


Figura 7.6. *Febra Q*

Opacităţi de intensitate slabă situate predominent în periferia câmpurilor pulmonare, cu aspect de geam mat. Radiografiile executate la interval de 7 zile arată evoluţia îndelungată a infiltratelor, cu regresie lentă şi progresivă de la periferie spre centru, cu păstrarea aspectului de geam mat

Biologic se observă deseori o creştere a titrului ALAT.

Evoluţia este spontan favorabilă în 8-15 zile, antibioticele grăbind vindecarea. Uneori infecţia capătă o evoluţie trenantă manifestată fie prin hepatită cronică granulomatoasă, fie prin endocardită subacută cu hemoculturi negative şi cu vegetaţii mici. Prognosticul endocarditei depinde de precocitatea diagnosticului şi tratamentului.

Complicaţiile sunt rare, fiind reprezentate de meningite, encefalite, pericardite sau miocardite.

PNEUMONIILE VIRALE

Ca frecvenţă, virusurile reprezintă a doua cauză de pneumonie interstiţială după *M. pneumoniae,* dar trec pe primul loc în cursul epidemiilor de gripă.

Virusurile cele mai frecvent implicate sunt:

- La sugar şi copil: virusul sinciţial respirator; adenovirusuri (tip 7); virusuri paragripale (tip 3); virusuri gripale; virusul rujeolic.
- La adultul imunocompetent: virusuri gripale.
- La bătrâni: virusuri gripale şi paragripale; virusul sinciţial respirator.
- La pacienţii cu imunodepresie celulară: virusul citomegalic, virusurile herpes simplex şi virusul varicelozosterian.

Virusurile ajung la pulmon prin propagarea lor din căile respiratorii superioare către bronhiole (bronşiolită) şi către interstiţiul pulmonar şi alveole. Rareori, la imunodeprimaţi virusurile ajung la pulmon pe cale hematogenă.

Virusurile produc un tablou clinicoradiologic de pneumonie interstiţială cu evoluţie de obicei favorabilă, cu excepţia sugarilor, bătrânilor, imunodeprimaţilor. Aceştia fac de obicei forme severe, bronhopneumonice, cu insuficienţă respiratorie acută.

Astfel, virusurile gripale pot provoca la vârstele extreme, gravide şi la bolnavii cu BPOC o formă severă de bronhopneumonie edematoasă şi hemoragică cu insuficienţă respiratorie acută severă *(figura 7.7.).* Virusul sinciţial respirator, virusul paragripal 3 şi adenovirusul 7 pot determina la sugari bronşiolite capilare sufocante (catar sufocant). Virusul rujeolic determină la copiii imunodeprimaţi o formă severă de bronhopneumonie cu celule gigante *(figura 7.8.).*

Epidemia de pneumonie atipică (sindrom acut respirator sever - SARS) izbucnită în Asia în iarna anului 2002 a demonstrat că există permanent riscul apariţiei unor noi tulpini de virusuri cu tropism respirator, care pot antrena o morbiditate şi o mortalitate importantă. De aceea este necesară perfecţionarea unor teste de diagnostic rapid, care să precizeze cât mai repede agentul etiologic implicat. Pentru gripă s-au pus recent la punct 2 teste de diagnostic rapid: Flu OIA (Thermo BioStar, Boulder CO) şi Quick Vue (Quindel, San Diego, CA). Ele utilizează prelevate nazale sau faringiene şi au o sensibilitate de 65%, respectiv 92% şi o specificitate de 100%, respectiv 63%[45]. Alte 3 teste de diagnostic rapid în gripă se află în curs de evaluare: Directigen FluA, Directigen Flu A+B, Zstat Flu. Introducerea acestor teste în practica curentă ar putea permite: detecţia rapidă a unei noi epidemii; reducerea prescripţiilor şi/sau a duratei antibioticoterapiei; creşterea prescripţiilor de antivirale.

Orice pneumonie virală se poate suprainfecta bacterian cu stafilococ, pneumococ sau *H. influenzae,* mai ales la vârstele extreme şi la pacienţii cu boli cardiorespiratorii cronice.

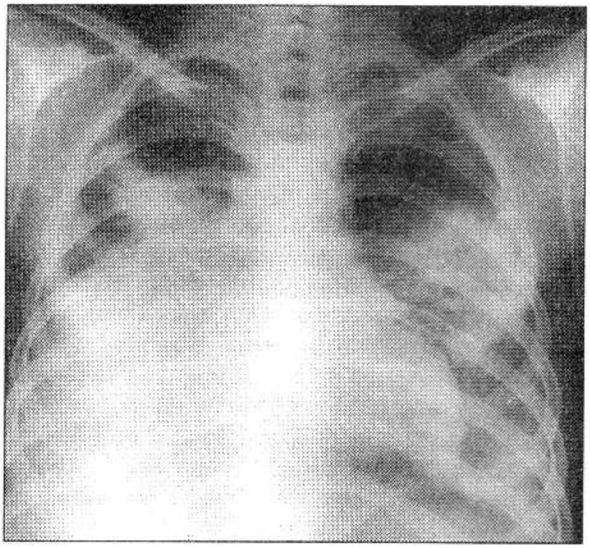


Figura 7.7.
Pneumonie gripală

Opacităţi difuze (alveolită exsudativă edematoasă) de intensitate slabă (aspect vătos) orientate de-a lungul căilor peribronhovasculare, cu uşor aspect striat datorat cordoanelor hilare ce le străbat, situate în ambele câmpuri pulmonare, cu reacţie pleurală la baza stângă

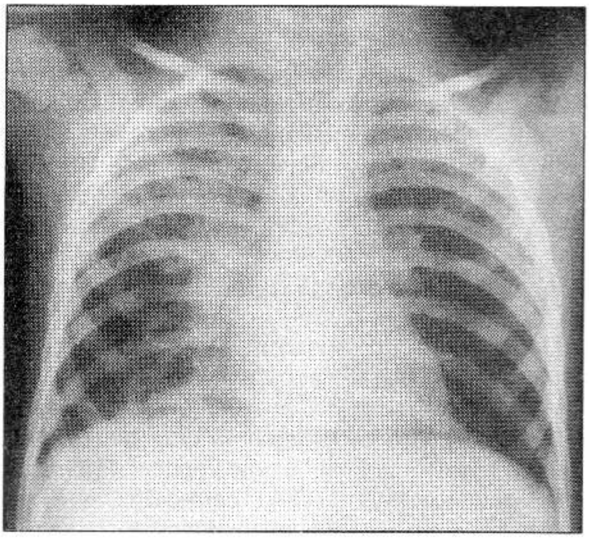


Figura 7.8.
Bronhopneumonie în rujeolă la copil imunocompetent

Focare bronhopneumonice bilaterale, situate predominant în dreapta, pe fond de infiltraţie interstiţială perihilară bilaterală şi paracardiacă dreaptă, cu minimă reacţie pleurală bazală dreaptă

CRITERII DE SPITALIZARE ÎN PNEMONIILE COMUNITARE

În faţa unei PC diagnosticate, clinicianul trebuie să analizeze semnele de gravitate şi factorii de risc pentru a putea încadra pacientul în una din următoarele 4 categorii: pacienţi care necesită spitalizare în servicii ATI, pacienţi care trebuie spitalizaţi

în secţii non-ATI, pacienţi care pot fi trataţi ambulator, dar necesită o supraveghere atentă şi pacienţi care pot fi trataţi ambulator fără riscuri.

În 1990, Fine a publicat rezultatele primelor sale studii asupra factorilor predictivi de mortalitate în PC[10]. Riscul de deces la 30 de zile a fost stabilit graţie unor scoruri calculate pornind de la următoarele elemente: date demografice, comorbidităţi, elemente patologice la examenul obiectiv, modificări radiologice şi biologice *(tabelul 7.8.a şi 7.8.b)*. Pe baza acestor date, Fine a identificat 5 calse (I-V) de risc în PC[11].

Pacienţii din clasa I au riscul de mortalitate cel mai mic şi pot fi trataţi ambulator. Pacienţii care nu aparţin clasei I necesită un bilanţ biologic şi radiologic pentru a se putea evalua corect riscul de mortalitate prin calcularea scorului Fine.

Pacienţii care aparţin clasei II numai prin elementul vârstă sau printr-o singură comorbiditate sau un singur element clinic sau biologic pot fi trataţi ambulator cu antibioticoterapie per os. Restul pacienţilor din clasa II precum şi cei din clasa III au nevoie de antibioticoterapie parenterală, care poate fi efectuată fie la domiciliu, fie printr-o spitalizare de scurtă durată.

Pacienţii din clasele IV şi V trebuie obligatoriu spitalizaţi pentru antibioticoterapie parenterală şi monitorizare continuă.

***Tabelul 7.8.a**. Calcularea scorului Fine în pneumoniile comunitare*[11]

Factori de risc	Nr. puncte
Factori demografici	
- ***Vârsta**:*	
- Bărbat	Vârsta în ani
- Femeie	Vârsta în ani − 10
- ***Colectivităţi închise***	+ 10
Comorbidităţi:	
- Neoplazii	+ 30
- Hepatopatii	+ 20
- Insuficienţă cardiacă congestivă	+ 10
- Boală cerebrovasculară	+ 10
- Boală renală	+ 10
Modificări la examenul obiectiv:	
- Afectarea stării de conştienţă	+ 20
- Frecvenţă respiratorie > 30/min	+ 20
- TA sistolică < 90 mmHg	+ 20
- Temperatură <35°C sau >40°C	+ 15
- Frecvenţă cardiacă >125/min	+ 10
Modificări biologice şi radiologice:	
- pH arterial < 7,35	+ 30
- uree > 11 mmol/l	+ 20
- Na < 130 mmol/l	+ 20
- Glicemie > 14 mmol/l	+ 10
- Hematocrit < 30%	+ 10
- PaO_2 < 60 mmHg	+ 10
- Epanşament pleural	+ 10

Tabelul 7.8.b. *Clasificarea pacienţilor cu pneumonii comunitare în 5 clase de risc, în funcţie de scorul Fine*[11]

Clasa de risc	Scor Fine (Nr. puncte)	Nivel de risc	Mortalitate	Tratament
Clasa I		Mic	0,1-0,4%	Ambulator - tratament per os
Clasa II	$\leq$ 70	Mic	0,6-0,7%	Ambulator - tratament per os sau parenteral
Clasa III	71 - 90	Mic	0,9-2,8%	Ambulator sau Spitalizare de scurtă durată - tratament parenteral
Clasa IV	91 - 130	Moderat	8,2-9,3%	Spitalizare - tratament parenteral
Clasa V	> 130	Mare	27-31%	Spitalizare - tratament parenteral

Aceste scoruri au fost calculate în urma unor studii efectuate asupra pacienţilor cu PC spitalizaţi. Ele nu au fost încă validate prin studii prospective realizate şi asupra pacienţilor non-spitalizaţi.

Există şi alţi factori de care medicul trebuie să ţină seama când analizează necesitatea spitalizării cum ar fi: complianţa pacientului, posibilitatea şi calitatea îngrijirii la domiciliu precum şi condiţiile socioeconomice. Prin urmare clinicianul trebuie să utilizeze scorul Fine ca factor orientativ şi nu decisiv în stabilirea conduitei terapeutice în PC.

În *figura 7.9.* este prezentat un algoritm decizional prin care se analizează necesitatea spitalizării PC, conform ultimei Conferinţe de Consens a *„Societé de Pathologie infectieuse de langue francaise"* (SPILF) din septembrie 2000[14]. Coroborând acest arbore decizional cu scorul Fine se vor distinge 4 categorii de situaţii *(tabelul 7.9.)*[11,14]:

- Adulţi aparent sănătoşi, fără semne de gravitate şi fără comorbidităţi, care vor putea fi trataţi ambulator;
- Adulţi cu comorbidităţi, dar fără factori de risc, care pot fi trataţi ambulator;
- Adulţi care trebuie spitalizaţi în secţii non-ATI;
- Adulţi care trebuie internaţi în servicii ATI.

Tabelul 26. *Criterii pentru evaluarea necesităţii spitalizării în PC* [11,14]

Pacienţi care trebuie spitalizaţi urgent în servicii de ATI[12]	• Tahipnee > 30/min • PaO_2/FiO_2 < 250 mmHg • Pacienţi care impun ventilaţie asistată • Pneumonie multilobară sau bilaterală sau extinderea taliei opacităţii radiologice cu > 50% în 48 de ore • Şoc (TA sistolică < 90 mmHg sau TA diastolică < 60 mmHg) • Pacienţi care necesită tratament vasopresor pentru mai mult de 4 ore • Diureză orară < 20 ml/oră sau diureză în 4 ore < 80 ml /oră, în absenţa unei alte cauze de insuficienţă renală acută

Tabelul 7.9. (continuare)

Pacienţi care trebuie spitalizaţi în secţii non-ATI	Pacienţi cu ***semne de gravitate şi/sau factori de risc:*** • Afectare recentă a stării de conştienţă (dezorientare temporospaţială, stupor, comă) • Anomalii severe ale semnelor vitale: TA sistolică < 90 mmHg, AV > 120/min, Rata respiratorie > 30/min • Hipoxie arterială: pO_2 < 60 mmHg • Complicaţii: empiem, artrită septică, meningită, endocardită • Anomalii biologice recente: Na < 130 mmol/l, hematocrit < 30%, neutrofile < 1.000/mm^3, creatinină > 2,5 mg/dl, • Comorbidităţi: neoplazii, boli renale sau hepatice, insuficienţă cardiacă congestivă, boli cerebrovasculare • Pneumonie de aspiraţie • Obstacol bronşic subiacent cunoscut
Pacienţi care nu trebuie spitalizaţi, dar care necesită o supraveghere şi un tratament particular	• Pacienţii încadraţi în clasa II numai din cauza vârstei sau a unei singure comorbidităţi sau a unei singure modificări clinice sau biologice • Restul pacienţilor din clasa II + pacienţii din clasa III pentru care antibioticoterapia orală este insuficientă, necesitând o antibioticoterapie injectabilă (la domiciliu sau scurtă spitalizare)
Pacienţi care NU trebuie spitalizaţi	• Pacienţi cu vârsta < 50 de ani • Pacienţi **fără** comorbidităţi: neoplazii, insuficienţă cardiacă congestivă, boală cerebrovasculară, boală renală, boală hepatică • Pacienţi **FĂRĂ** anomalii clinice: afectarea stării de conştienţă, tahicardie > 125/min, tahipnee > 30/min, TA sistolică < 90 mmHg, temperatură < 35°C sau > 40°C

Pacient cu pneumonie comunitară

↓

- ➢ Există unul din semnele de gravitate?
  - afectarea stării de conştienţă
  - afectarea funcţiilor vitale
    - TA sistolică sub 90 mmHg
    - Tahicardie peste 120/min
    - Tahipnee peste 30/min
  - temperatură sub 35°C sau peste 40°C
  - pneumonie de inhalaţie sau obstacol bronşic cunoscut
- ➢ **Există una din situaţiile particulare?**
  - Complicaţii: pleurezie, abcedare
  - Neoplazie evolutivă
  - Condiţii socioeconomice precare
  - Absenţa condiţiilor de îngrijire la domiciliu
  - Absenţa complianţei pacientului

→ **DA** → **SPITALIZARE**

↓ NU

Evaluarea factorilor de risc pentru mortalitate:

- vârsta peste 65 ani
- insuficienţă cardiacă congestivă
- boală cerebrovasculară (AVC, AIT)
- insuficienţă renală cronică
- hepatită cronică/ciroză hepatică
- diabet zaharat dezechilibrat
- BPOC; Insuficienţă respiratorie cronică
- Imunodepresie: cortico/chimioterapie în ultimele 6 luni, infecţie HIV (CD4 sub 200), splenectomie
- drepanocitoză
- spitalizare în ultimul an
- colectivitate închisă

↓

Strategie de decizie a spitalizării PC în funcţie de vârstă şi numărul factorilor de risc:

	0 factori de risc	1 factor de risc	≥ 2 factori de risc
Vârsta sub 65 ani	Tratament ambulator	Tratament ambulator	Spitalizare
Vârsta peste 65 ani	Tratament ambulator	Spitalizare	Spitalizare

Figura 7.9. *Algoritm de evaluare a necesităţii spitalizării în pneumoniile comunitare*[14]

TRATAMENT

1. REZISTENŢA LA ANTIBIOTICE A PRINCIPALELOR BACTERII IMPLICATE ÎN PC

Înainte de a discuta despre strategiile de antibioticoterapie în PC am considerat utilă o punere la punct asupra stadiului actual al rezistenţei la antibiotice pentru principalele bacterii implicate în etiologia PC.

1.1. Rezistenţa la antibiotice a pneumococului

Rezistenţa pneumococului la antibiotice a fost semnalată încă din anul 1940 pentru sulfamide, în anii 1960-1970 pentru tetracicline şi după 1980 pentru penicilină.

a) Betalactamine

Scăderea sensibilităţii pneumococului la penicilina G se datorează reducerii afinităţii pentru penicilină a moleculelor ţintă din peretele bacterian (PBP - penicilin binding protein). Această modificare afectează întreaga familie a betalactaminelor, dar CMI variază în funcţie de moleculă. Imipenemul, majoritatea cefalosporinelor injectabile de generaţia a III-a şi amoxicilina sunt active asupra pneumococului cu sensibilitate diminuată la penicilină (PSDP). Cefalosporinele orale (cu excepţia cefpodoximei) nu sunt active pe PSDP.

Centrul de referinţă pentru pneumococ din Franţa[17] împarte tulpinile de pneumococ în funcţie de sensibilitatea la penicilina G în:

- Tulpini sensibile (PSP): CMI < 0,1 mg/l
- Tulpini cu sensibilitate diminuată (PSDP), care la rândul lor se împart în:
  - tulpini cu sensibilitate intermediară (PSIP): CMI = 0,125-1mg/l
  - tulpini rezistente la penicilină (PRP): CMI > 1 mg/l

Sensibilitatea pneumococului la penicilina G este testată fie prin antibiogramă difuzimetrică cu discuri de oxacilină (1 μg)[1,17], fie prin determinarea CMI la penicilină folosind metoda diluţiilor.

Factorii de risc pentru o infecţie cu tulpini PRP sunt:

- vârstele extreme
- imunodepresia
- spitalizare în ultimele 3 luni
- tratament cu betalactamine în ultimele 3 luni
- pneumonii sau infecţii de căi respiratorii superioare în ultimii ani
- pneumonie nozocomială
- prezenţa a cel puţin 2 din următorii factorii de gravitate:
  - patologii asociate severe
  - vârsta peste 75 de ani
  - leucopenie sub 5.000/mm^3
  - stare de şoc (TA sistolică < 90 mmHg, hipoperfuzie periferică)
  - afectare multilobară.

Antibioticele active *in vitro* asupra tulpinilor PSDP sunt:

- Betalactamine: amoxicilina, cefotaxima, ceftriaxona şi imipenemul. Penicilina G în doze mari (150.000-200.000 UI/kg/zi) sau amoxicilina 3 g/zi, administrate pe cale parenterală pot realiza concentraţii serice mai mari de 2 mg/l pentru mai multe ore. Anchete largi efectuate în Franţa, precum şi studii pe modele experimentale de pneumonie penumococică au demonstrat că amoxicilina per os 3 g/zi este activă asupra PRP (CMI = 4 mg/l)[26,27].

- pentru tulpinile de pneumococ cu CMI la penicilină ≥ 2 mg/l: cefotaxima, ceftriaxona, carbapenemele, glicopeptidele (vancomicina, teicoplanina), fluoroquinolonele antipneumococice, pristinamicina, linezolidul.

Tulpinile PRP au un procent mai mare de rezistenţă la alte antibiotice faţă de PSP: alte betalactamine, macrolide, tetracicline, cotrimoxazol, cloramfenicol. Se apreciază că 75% din tulpinile PRP sunt rezistente concomitent la cel puţin 3 antibiotice[16].

Rezistenţa pneumococului la penicilină nu se corelează cu rezistenţa la rifampicină, fluoroquinolone, glicopeptide şi sinergistine.

Utilizarea asocierilor de betalactamine cu inhibitori de betalactamaze nu are nici o utilitate în infecţiile cu tulpini PSDP sau PRP, deoarece în mecanismul de rezistenţă nu intervin betalactamazele.

Tulpinile PSDP au o repartiţie geografică heterogenă. În Europa, nivelul de rezistenţă creşte de la Nord la Sud, de la sub 3% în Scandinavia la peste 30% în Franţa şi Spania *(figura 7.10.)*[42]. Tulpinile rezistente sunt mult mai frecvent întâlnite în Spania, Franţa şi Grecia faţă de Austria, Anglia, Germania şi ţările scandinave.

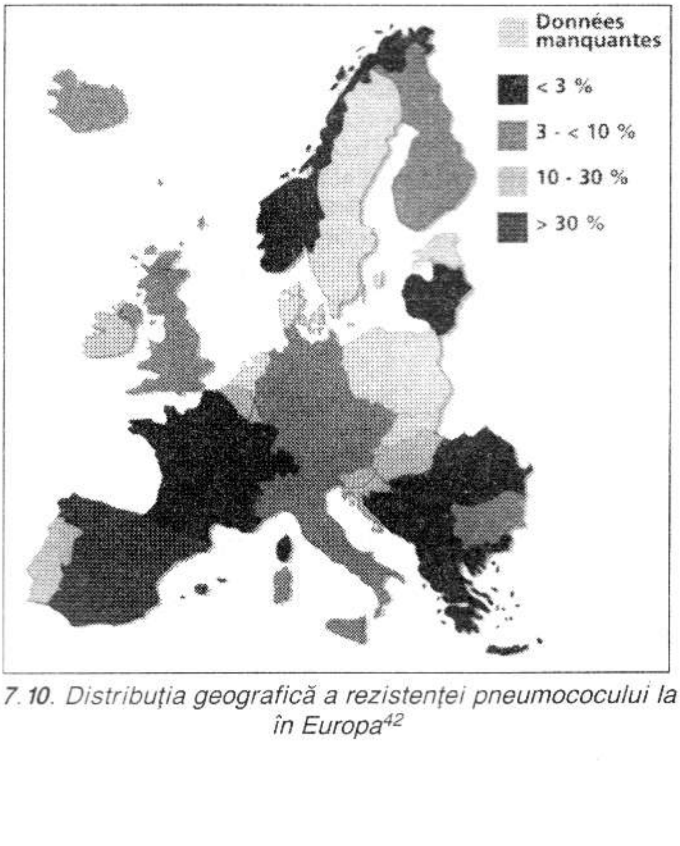


Figura 7.10. Distribuţia geografică a rezistenţei pneumococului la penicilină în Europa[42]

În SUA, fenomenul de rezistență a pneumococului la penicilină s-a dezvoltat ceva mai târziu decât în Europa, predominând în ultima decadă. În 1994 s-a raportat un procent de 24% tulpini PSDP, din care în 10% aveau CMI peste 2 mg/ml[1]. Un studiu recent a arătat că nivelul de rezistență la penicilină a crescut de la 5,6% în 1992 la 20,7% în 2001, iar la eritromicină de la 6,4% la 28,8%. Există variații mari de la un stat la altul: pentru penicilină nivelul de rezistență variază între 10,3-29,5%, iar pentru macrolide între 16,2-39,2%[35].

În Asia, rezistența pneumococului la penicilină are mari variații de la o țară la alta : Coreea - 70%; India - 1,3%; Vietnam - 90%. Aceste rezultate trebuie interpretate cu grijă, deoarece numărul de tulpini studiate din fiecare țară a fost redus[36].

În România s-au efectuat până în prezent studii izolate și restrânse asupra sensibilității la antibiotice a pneumococilor. Majoritatea studiilor au analizat tulpini de pneumococ izolate din hemoculturi sau LCR. Un studiu retrospectiv realizat în 1999 asupra sensibilității la antibiotice a 237 tulpini de pneumococ izolate din infecții invazive de la pacienți internați în cele două Spitale de Boli Infecțioase din București a evidențiat următoarele:

- 30,4% din tulpini erau rezistente la Penicilină (prin metoda difuzimetrică);
- 13,5% din tulpini erau rezistente la Eritromicină;
- 15,2% din tulpini erau rezistente la Tetraciclină;
- 25,3% din tulpini erau rezistente la Cotrimoxazol;
- 5,5% din tulpini erau rezistente la Cloramfenicol;
- 11,8% din tulpini erau rezistente la Fluoroquinolone;
- 14,8% din tulpini erau rezistente la Rifampicină.

Nu au existat tulpini rezistente la cefalosporinele de generația a 3-a. În România sunt necesare studii ample, multicentrice în care să fie incluse atât tulpini de pneumococ izolate din infecții invazive, cât și tulpini izolate de la nivel faringian, otic sau din spută.

b) Alte antibiotice

Rezistența tulpinilor invazive de pneumococ (provenite din hemoculturi) a crescut progresiv între 1987-1997[18] pentru majoritatea antibioticelor:

- tetraciclină: de la 20% în 1987 la 22,8% în 1997;
- eritromicină: de la 18% în 1987 la 31,7% în 1997;
- cloramfenicol: de la 5% în 1987 la 10,1% în 1997;
- cotrimoxazol: de la 10% în 1987 la 26,2% în 1997.

Rezistența tulpinilor non-invazive de pneumococ a crescut spectaculos între 1984-1996[16] pentru majoritatea antibioticelor:

- tetraciclină: de la 25% în 1987 la 33% în 1996;
- eritromicină: de la 20% în 1984 la 51% în 1996;
- cotrimoxazol: de la 10% în 1984 la 42% în 1996.

Proporția de tulpini rezistente este mai mare la copii față de adulți[16]:

- eritromicină: 48% la copii și 30% la adulți;
- cotrimoxazol: 40% la copii și 28% la adulți;
- tetraciclină: 28% la copii și 21% la adulți.

Rezistenţa la macrolide, cotrimoxazol şi tetracicline este mai mare la tulpinile PSDP[16]:

- eritromicină: 31% pentru tulpinile PSP şi de 67% pentru PSDP;
- cotrimoxazol: 16% pentru PSP şi 62% pentru PSDP;
- tetracicline: 19% pentru PSP şi 38% pentru PSDP;
- cloramfenicol: 8% pentru PSP şi 48% pentru PSDP.

Datele furnizate în 1999 de către „Observatoires Regionaux du Pneumocoque"[32] din Franţa, care supraveghează 300 de spitale, sunt sintetizate în *tabele 7.10., 7.11, 7.12. şi 7.13.*

Au fost studiate 5.192 tulpini izolate de la copii sub vârsta de 16 ani şi 11.564 tulpini izolate de la adulţi. Originea pneumococilor izolaţi în 1999 a variat în funcţie de vârsta pacienţilor astfel:

- la copii au predominat originea pulmonară (31%), otică (29%) şi hemocultura (8%);
- la adulţi a predominat originea pulmonară (66%) şi hemocultura (23%).

La copil, cu excepţia rifampicinei, sensibilitatea tulpinilor de pneumococ variază în funcţie de tipul prelevatului. Procentul de tulpini rezistente este întotdeauna mai mare în puroiul provenit din ureche *(tabelul 7.10.)*[32].

Tulpinile cu înaltă rezistenţă la amoxicilină sunt puţin frecvente, indiferent de tipul prelevatului.

La adult, indiferent de natura prelevatului (inclusiv hemocultura) rezistenţa pneumococului este crescută pentru: eritromicină, tetraciclină, cotrimoxazol şi cloramfenicol *(tabelul 7.12.)*[32].

***Tabelul 7.10.** Rezistenţa (I+R) la antibiotice a pneumococilor izolaţi de la copii în 1999*[32]

	Eritromicină	Cotrimoxazol	Tetraciclină	Rifampicină	Cloramfenicol
Hemocultură (n = 424)	50,2%	43,3%	30,1%	0,3%	29,6%
Puroi otic (n = 1.519)	73,2%	55,4%	40,6%	0,4%	34%
Spută (n=1.623)	66%	50,7%	36%	0,7%	28,3%
Alte prelevate (n = 1.563)	60,2%	47,3%	33,6%	1,2%	25,9%
LCR (n = 113)	56,3%	43,2%	32,6%	029,6%	
Total tulpini testate (n = 5192)	65%	50,4%	36,1%	0,7%	29,1%

Tabelul 7.11. *Sensibilitatea la penicilina G, amoxicilină și cefotaximă a tulpinilor de pneumococ izolate de la copii, în 1999*[32]

	Penicilina G (%)	**Amoxicilină (%)**	**Cefotaximă (%)**
Hemocultură (n = 424)			
• I	31,7	19,1	15,1
• R	10,1	1,9	0
• I+R	41,8	21	15,1
Puroi otic (n = 1519)			
• I	45,5	34,2	26,7
• R	18,1	2,8	0,5
• I+R	63,6	37	27,2
Spută (n = 1623)			
• I	36,8	30,8	21,6
• R	17,4	3,5	1,2
• I+R	54,2	34,3	22,8
Alte prelevate (n = 1563)			
• I	31,1	24,1	17,7
• R	13,2	2,4	0,6
• I+R	44,3	26,5	18,3
LCR (n = 113)			
• I	32	19,6	19,6
• R	9	2,6	0
• I+R	41	22,2	19,6
Total tulpini testate (n =5192)			
• I	36,9	28,6	21,3
• R	15,8	2,8	0,7
• I+R	52,7	21,6	22

Legendă: I = intermediar sensibil; R = rezistent

Tabelul 7.12. *Rezistența (I+R) la antibiotice a pneumococilor izolați de la adulți în 1999*[32]

	Eritromicină	**Cotrimoxazol**	**Tetraciclină**	**Rifampicină**	**Cloramfenicol**
Hemocultură (n = 2696)	42,6%	36,8%	26,6%	0,4%	24%
Puroi otic (n=332)	58,9%	42,3%	33,2%	0,4%	33%
Spută (n = 7723)	49,8%	38,9%	31,2%	0,4%	22,1%
Alte prelvate (n = 718)	40,8%	31,6%	27,1%	0,1%	18,8%
LCR (n = 199)	52,4%	35%	30,5%	0%	28%
Total tulpini testate (n=11564)	47,8%	37,9%	29,9%	0,4%	22,7%

La adult, tulpinile cu rezistenţă înaltă la amoxicilină şi cefotaximă sunt rare indiferent de prelevat, nedepăşind 1,8% pentru amoxicilină şi 0,5% pentru cefotaximă[32]. Din LCR nu s-au izolat tulpini cu rezistenţă înaltă la amoxicilină sau cefotaximă.

Tabelul 7.13. *Sensibilitatea la penicilina G, amoxicilină şi cefotaximă a tulpinilor de pneumococ izolate de la adulţi, în 1999*[32]

	Penicilina G (%)	Amoxicilină (%)	Cefotaximă (%)
Hemocultură (n=2696)			
• I	26,6	20,7	14,4
• R	10,6	0,8	0,1
• I+R	37,2	21,5	14,5
Puroi otic (n= 332)			
• I	32,6	24,3	20,7
• R	12,8	1,8	0
• I+R	45,4	26,1	20,7
Spută (n=7723)			
• I	30,7	23	14,6
• R	10,7	31,5	0,4
• I+R	41,4	24,5	15
Alte prelevate (n=718)			
• I	23,2	16,5	13,1
• R	9,3	1,2	0,4
• I+R	32,5	17,7	13,5
LCR (n= 199)			
• I	28	18	12,6
• R	9	0	0
• I+R	37	18	12,6
Total tulpini testate (n=11564)			
• I	29,1	22	14,7
• R	10,7	1,3	0,3
• I+R	39,8	23,3	15

Legendă: I = intermediar sensibil; R = rezistent

În 2001, datele furnizate de *„Observatoires Regionaux du Pneumocoque"* din Franţa au fost şi mai alarmante. Au fost studiate 5.804 tulpini de pneumococ, dintre care 55% aveau sensibilitate diminuată la penicilină, iar dintre acestea 14% aveau rezistenţă înaltă. La copii procentul de tulpini cu sensibilitate diminuată la penicilină a fost de 71%, iar la adulţi de 46%. Din fericire, numai 3,6% din tulpinile cu sensibilitate diminuată la penicilină aveau rezistenţă înaltă la amoxicilină şi 0,3% aveau rezistenţă înaltă la cefotaximă. În funcţie de vârstă şi tipul prelevatului, nivelul de rezistenţă la macrolide variază între 40-77%, la tetracicline între 28-44%, iar la cotrimoxazol între 31-54%. Nu s-au înregistrat tulpini rezistente la vancomicină[37].

Rezultatele unui studiu[39] internaţional multicentric (PROTEK) efectuat între 1999-2000 asupra rezistenţei pneumococului la penicilină şi macrolide sunt schematizate în *figura 7.11.* şi *figura 7.12.*

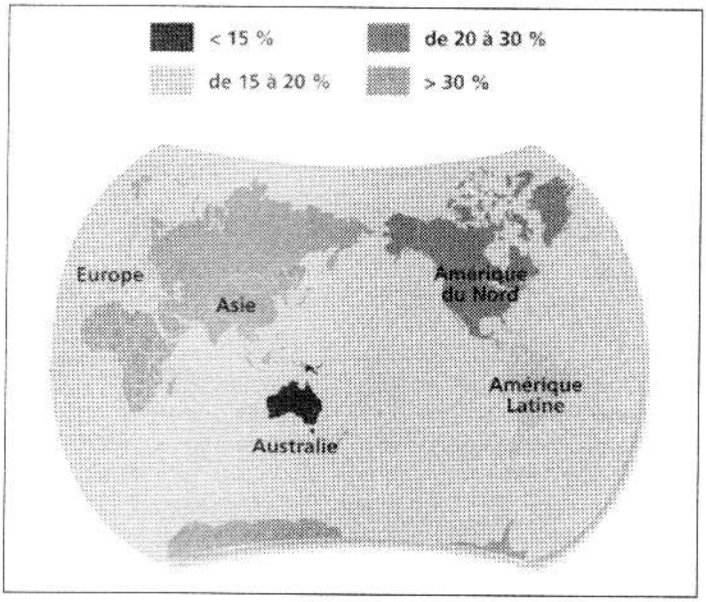


Figura 7.11. Prevalenţa pneumococului penicilino-rezistent în lume[39]

c) Fluoroquinolone

Şcoala medicală franceză[14] apreciază că:

- Pefloxacina este inactivă pe pneumococ.

- Ofloxacina şi ciprofloxacina nu sunt recomandate în terapia PC pneumococice din cauza proprietăţilor farmacocinetice şi a CMI cuprinse între 1-2 mg/l.

- Dintre quinolonele noi „antipneumococice" în Franţa sunt comercializate sparfloxacina, levofloxacina, lomefloxacina şi moxifloxacina. Majoritatea studiilor efectuate până acum au demonstrat că fluoroquinolonele antipneumococice au eficacitate egală sau comparabilă cu ceftriaxona şi amoxicilina[23,24,25]. Alegerea lor în terapia PC trebuie să ţină seama şi de posibilele efectele adverse, dintre care redutabilă este torsada vârfurilor (ECG) cu risc de moarte subită. Pentru moment ele sunt indicate pentru cazurile în care antibioticoterapia iniţială s-a soldat cu un eşec, în PC spitalizate datorită prezenţei factorilor de risc şi/sau de gravitate şi la pacienţii sensibilizaţi la betalactamine. Un studiu recent a arătat superioritatea levofloxacinei (500 mg x 2/zi) versus ceftriaxonă în PC spitalizate[23]. Se discută posibilitatea recomandării de primă intenţie a levofloxacinei la pacienţii spitalizaţi pentru PC cu factori de risc, dar fără factori de gravitate. Nici un studiu efectuat până acum nu a demonstrat superioritatea fluoroquinolonelor noi (monoterapie) în tratamentul PC severe spitalizate în servicii de ATI.

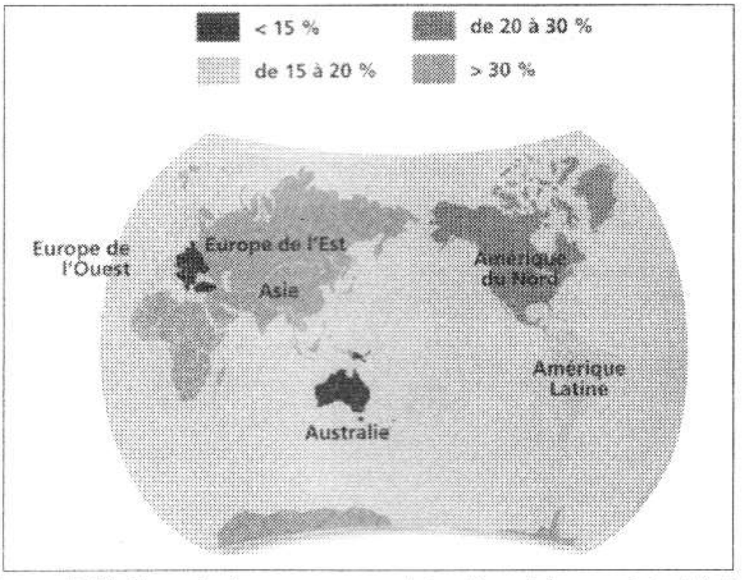


Figura 7.12. Prevalenţa pneumococului eritromicino-rezistent în lume[39]

În SUA sunt avizate trovafloxacina, sparfloxacina, moxifloxacina, lomefloxacina, levofloxacina şi gatifloxacina.

Studiile *in vivo* şi *in vitro* au demonstrat selectarea rapidă de tulpini rezistente la noile quinolone antipneumococice, care ar putea limita în viitor utilizarea lor în terapia PC.

În Hong Kong s-a demonstrat apariţia de tulpini rezistente la levofloxacină (5,5%) şi la trovafloxacină (2,2%) după numai câteva luni de utilizare a acestora[19]. Un studiu efectuat în 2000 în Hong Kong a arătat că 14% din tulpinile de pneumococ sunt rezistente la fluorquinolone, dar ele rămân sensibile la telithromicină, quinupristin/dalfopristin şi linezolid[40].

Şi în Canada s-a observat creşterea procentului de pneumococi rezistenţi la fluoroquinolone în paralel cu utilizarea acestora în terapia PC. Astfel, un studiu[41] efectuat în 2001, a arătat că din 474 tulpini de pneumococ izolate 5,4% sunt rezistente la ciprofloxacină, 0,65% la levofloxacină, 0,65% la moxifloxacină şi 0,4% la gatifloxacină.

Harding[34] a raportat că din cele 10.000 tulpini de pneumococ izolate în SUA în iarna 2000-2001, 0,8% sunt rezistente la levofloxacin, dar rămân sensibile la telithromicină. Nivelul de rezistenţă la levofloxacină este redus, variind între 0-8,5%, procentele cele mai mari înregistrându-se în Hong-Kong. Se impune însă o monitorizare atentă a fenomenului de rezistenţă a pneumococului la noile fluoroquinolone.

Principalul factor de risc pentru dobândirea rezistenţei pneumococului la fluoroquinolone este tratamentul prealabil cu o moleculă din această clasă. Procentul de tulpini rezistente este mai mare la vârstnici. Se recomandă evitarea fluoroquinolonelor în tratamentul de primă intenţie al pneumoniilor comunitare atunci când pacientul a primit recent o quinolonă pentru o altă infecţie.

În concluzie, se poate spune că alegerea antibioticoterapiei iniţiale pentru o PC pneumococică trebuie ghidată după prevalenţa locală a rezistenţei pneumococului la antibiotice.

1.2. Rezistenţa la antibiotice a Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae (Hi) a dezvoltat multiple rezistenţe la antibiotice datorită expunerii Hi din flora comensală la antibiotice.

Hi este în mod natural rezistent la lincosamide (lincomicină, clindamicină) şi macrolidele cu 16 atomi de carbon (josamicină, midecamicină, spiramicină).

Macrolidele cu 14 atomi de carbon (claritromicina, diritromicina, eritromicina şi roxitromicina) şi cu 15 atomi de carbon (azitromicina) sunt moderat active asupra Hi, fără a se înregistra până acum o rezistenţă dobândită. Valorile CMI sunt de 1-8 mg/l pentru eritromicină şi claritromicină şi de 0,25-4 mg/l pentru azitromicină.

Azi Hi este inconstant sensibil la aminopeniciline, tetracicline şi cotrimoxazol.

Procentul de tulpini Hi secretoare de betalactamaze în Franţa[14] este cuprins între 10-70%, cu o medie de 35% şi se află într-o continuă creştere. Prin acest mecanism se instalează rezistenţa la aminopeniciline (ampicilină, amoxicilin), carboxipeniciline (ticarcilină) şi ureidopeniciline (azlocilină, piperacilină). Betalactamaza secretată de Hi este codificată TEM1 şi hidrolizează preferenţial penicilinele. Cefalosporinele sunt puţin afectate de secreţia de betalactamaze a Hi. Enzima TEM1 este inhibată de acidul clavulanic, motiv pentru care aceste tulpini sunt sensibile la asocierea amoxicilină-acid clavulanic.

Rezistenţa la ampicilină a Hi, raportată în Franţa[14] la adult este de 29,2% pentru tulpinile izolate din secreţiile bronşice şi 23,6% pentru cele izolate din hemocultură.

Rezistenţa la alte antibiotice a Hi este evaluată actualmente în Franţa[6,20] la:

- tetraciclină: 9% pentru tulpinile izolate din secreţii bronşice
- cloramfenicol: 2,5% pentru tulpinile izolate din secreţiile bronşice
- cotrimoxazol: 14% pentru tulpini izolate din secreţii bronşice şi 11% pentru cele izolate din hemoculturi
- macrolide: 27% din tulpinile izolate din secreţii bronşice

Rezistenţa la betalactamine prin alterarea proteinelor ţintă din peretele bacterian a apărut după anii 1980 şi afectează actualmente 7,7% din tulpinile de Hi[38]. Aceste tulpini se mai numesc şi tulpini betalactamazo-negative rezistente la ampicilină. Ele nu sunt sensibile la asocierea amoxicilină-acid clavulanic.

Un studiu efectuat în Europa între 1999-2000 asupra rezistenţei la antibiotice a bacteriilor implicate în infecţiile comunitare de tract respirator inferior a arătat că 12,2% din tulpinile de Hi sunt secretoare de betalactamaze. Procente mai mari s-au înregistrat în Turcia (50%), Franţa (26,8%), Elveţia (17,9%) şi Anglia (14,6%)[38].

1.3. Rezistenţa la antibiotice a Moraxellei catarrhalis

După anii 1970 a crescut alarmant procentul de tulpini de Moraxella catarrhalis (Mc) secretoare de betalactamaze. Acesta este evaluat actualmente în Franţa[21] la 60-80%. Enzimele produse (BRO-1,-2,-3) hidrolizează mai ales penicilinele şi mai puţin cefalosporinele[21]. Ele sunt inhibate de acidul clavulanic, motiv pentru care tulpinile de Mc secretoare de betalactamaze sunt sensibile la asocierea amoxicilină-acid clavulanic.

În SUA se apreciază că 86% din tulpinile de Mc sunt secretoare de betalactamaze[22].

Felmingham a raportat că 92,8% din tulpinile de Mc izolate într-un studiu multicentric european între 1999-2000 au fost betalactamazo-pozitive[38]. În Turcia şi Italia procentele de rezistenţă au atins 100%.

1.4. Rezistenţa la antibiotice a altor bacterii

Nu s-au raportat până acum cazuri de rezistenţă ale *Chlamydiei pneumoniae* la antibiotice. Au fost descrise recent câteva cazuri de rezistenţă ale *Mycoplasmei pneumoniae* la macrolide[14].

2. ANTIBIOTICOTERAPIA DE PRIMĂ INTENŢIE ÎN PC

Tratamentul antibiotic precoce este esenţial, deoarece orice întârziere a acestuia conduce la creşterea mortalităţii prin PC. Se apreciază că o antibioticoterapie adecvată, instituită în primele 8 ore după spitalizare condiţionează prognosticul unei PC.

În PC antibioticoterapia de primă intenţie este „empirică", fiind instituită pe criterii de probabilitate, fără a aştepta rezultatele examenelor bacteriologice, pentru a nu întârzia debutul tratamentului antibiotic.

Antibioticoterapia iniţială în PC rămâne empirică din următoarele cauze:

- etiologia PC rămâne necunoscută în 30-50% din cazuri (nu există criterii clinicoradiologice predictive pentru o anumită etiologie);
- în 30% din PC, tabloul clinico-radiologic nu poate diferenţia o pneumonie alveolară de una interstiţială;
- nu există un antibiotic care să acopere tot spectrul etiologic al PC;
- examenul bacteriologic al sputei oferă rezultate tardive şi deseori neconcludente.

Există încă mari diferenţe de la o ţară la alta în ceea ce priveşte antibioticoterapia iniţială în PC nespitalizate. Astfel, la nivel internaţional există numeroase ghiduri de antibioticoterapie în PC, elaborate de diverse comitete de experţi. Acestea au la bază datele din literatura de specialitate (rezultatele trialurilor clinice), experienţa clinică, epidemiologia rezistenţei la antibiotice în regiunea geografică respectivă, precum şi costurile antibioticelor. Aceste ghiduri trebuie permanent revizuite în funcţie de modificările survenite în rezistenţa bacteriană şi de rezultatele trialurilor clinice.

Şcoala medicală franceză consideră că 80% din PC documentate bacteriologic, ale adultului fără factori de risc sunt produse de pneumococ, *Mycoplasma pneumoniae şi Chlamydia pneumoniae*. Prin urmare aceşti 3 agenţi etiologici reprezintă principalele ţinte ale antibioticoterapie de primă intenţie[2]. Prezenţa factorilor de risc sau de gravitate impun însă lărgirea spectrului antibacterian către stafilococ şi BGN.

Atât şcoala medicală franceză cât şi cea americană consideră că alegerea antibioticoterapiei iniţiale în PC trebuie să ţină seama în primul rând de vârsta pacientului, prezenţa factorilor de risc (patologii asociate) şi a factorilor de gravitate.

În *tabelul 7.14.* sunt prezentaţi principalii factori de care trebuie să se ţină seama în alegerea antibioticoterapiei empirice.

Tabelul 7.14. Factorii de care să se ţine seama în alegerea antibioticoterapiei empirice

Vârsta
Factori de risc (patologii asociate)
Factori de gravitate
Epidemiologia bacteriană locală: • Frecvenţa principalilor agenţi etiologici în PC • Sensibilitatea pneumococului la antibiotice
Tabloul clinico-radiologic + rezultatul examenului microscopic direct al sputei (Gram)
Toleranţă, efecte adverse, toxicitate, sensibilizare la unele antibiotice
Interacţiuni medicamentoase
Condiţiile economice locale

2.1. Strategia franceză de antibioticoterapie empirică în PC

A 6-a Conferinţă de Consens în antibioticoterapie a Societăţii de Patologie Infecţioasă de Limbă Franceză (SPILF) din septembrie 2000 a făcut câteva modificări la recomandările celei de a 4-a Conferinţe de Consens din 1991.

SPILF diferenţiază 4 categorii de pacienţi cu PC, pentru care propune strategii terapeutice diferite

2.1.1. Adult aparent sănătos, fără semne de gravitate, tratat ambulator *(tabelul 7.15.)*

Antibioticele de primă intenţie sunt amoxicilina sau macrolidele:

• Pentru un pacient în vârstă de > 40 de ani, cu o pneumonie francă trebuie obligatoriu ales un antibiotic activ pe pneumococ. De primă intenţie este amoxicilina per os, în doze mari, 3 g/zi, timp de 7-10 zile. La aceste doze ea este activă inclusiv pe tulpinile de pneumococ cu sensibilitate intermediară la penicilină, dar este inactivă pe tulpinile rezistente la penicilină şi pe agenţii etiologici intracelulari *(Mycoplasma, Chlamydia, Legionella)*.

• Pentru un pacient tânăr (<40 de ani) cu o pneumonie „benignă" cu alură atipică se alege de primă intenţie un macrolid, pentru 7-21 de zile. Macrolidele recomandate în Franţa în PC sunt: eritromicina, claritromicina şi roxitromicina. Ele sunt active pe agenţii etiologici intracelulari şi pe 60-80% din tulpinile de pneumococ.

• Pentru pacienţii sensibilizaţi la betalactamine de primă intenţie sunt fluoroquinolonele antipneumococice (FQ-AP): sparfloxacina, levofloxacina, moxifloxacina.

După 48-72 de ore se face o reevaluare clinică, principalul criteriu urmărit fiind curba febrilă. Există 3 situaţii distincte:

• Evoluţie clinică favorabilă: se continuă antibioticoterapia iniţială.

• Evoluţie clinică nefavorabilă: se impune schimbarea antibioticoterapiei iniţiale. Există 3 posibilităţi:

- Asocierea amoxicilinei cu un macrolid. Această asociere acoperă agenţii etiologici intracelulari (inclusiv *Legionella)* şi pneumococul.

- Înlocuirea amoxicilinei cu un macrolid sau invers.

- Înlocuirea amoxicilinei sau a macrolidului cu o FQ-AP în monoterapie, pristinamicină sau telithromicină. Şcoala franceză propune o diversificare a claselor de antibiotice recomandate pentru PC în vederea limitării expansiunii fenomenului de rezistenţă bacteriană la betalactamine şi macrolide.

• Evoluția trenantă impune efectuarea radiografiei pulmonare. Orice agravare rapidă impune spitalizarea și eventual reconsiderarea diagnosticului.

Tabelul 7.15. *Antibioticoterapia empirică la un adult cu pneumonie comunitară, fără semne de gravitate, tratat ambulator*

	Antibioticoterapia de primă intenție	**Absența ameliorării la 48 de ore**
≥40 de ani	Amoxicilină p.o., 1 g x 3/zi, 7-10 zile	Macrolid (înlocuire sau asociere) FQ-AP Pristinamicină p.o. 2-4 g/zi Telithromicina 800 mg/zi
<40 de ani Pneumonie cu alură atipică	Macrolide (cu excepția azitromicinei), 7-21 zile	Amoxicilină (înlocuire sau asociere) FQ-AP

2.1.2. Adult cu patologii asociate, fără semne de gravitate, tratat ambulator *(tabelul 7.16.)*

Aici se încadrează vârstnicii, pacienții tarați, cu patologii asociate sau cu imunodepresie și cazurile de PC survenite după gripă. Acești pacienți au de obicei o simptomatologie care nu impune spitalizarea și pot fi tratați per os. Uneori este necesară o scurtă spitalizare pentru evaluare.

Spectrul antibioticoterapiei empirice trebuie să cuprindă obligatoriu: pneumococul, BGN *(Klebsiella pneumoniae, E. coli)* și stafilococul auriu. *Legionella pneumophila* trebuie vizată în următoarele circumstanțe: vârstnici, fumători, boli cronice renale sau hepatice, imunodepresie celulară, voiaj recent, reparații recente la instalațiile de apă potabilă sau aer condiționat, prezența unui focar, absența bacteriilor pe frotiul colorat Gram, absența răspunsului terapeutic la betalactamine.

Antibioticul de primă intenție este amoxicilină-acid clavulanic (3 g amoxicilină/ zi) timp de 7-10 zile. Ca alternativă se propune ceftriaxona 1g/zi sau cefotaxima 1 g x 3/zi. În Franța, ceftriaxona este singura cefalosporină injectabilă de generația a 3-a autorizată pentru uzul extraspitalicesc.

Când se suspectează *Legionella pneumophila* sau alți agenți intracelulari se recomandă asocierea amoxicilinei-acid clavulanic fie cu un macrolid, fie cu ofloxacină.

Alternative posibile pot fi FQ-AP în monoterapie sau asocierea de ceftriaxonă cu macrolid. Trebuie avut în vedere că unele tulpini de *Klebsiella pneumoniae* sunt rezistente la amoxicilină-acid clavulanic.

Atunci când se suspectează o pneumonie de inhalație se optează pentru amoxicilină-acid clavulanic injectabil.

Acești pacienți trebuie bine supravegheați ambulator, iar la 48 de ore trebuie efectuat un bilanț clinic. În caz de evoluție nefavorabilă se completează golurile din spectrul antibacterian al antibioticoterapiei de primă intenție. Spitalizarea devine obligatorie atunci când survine o agravare rapidă.

Tabelul 7.16. *Antibioticoterapia empirică la un adult cu pneumonie comunitară, cu patologii asociate, dar fără semne de gravitate (vârsta peste 65 de ani şi/sau patologii asociate şi/sau etilism cronic)*

	Antibioticoterapia de primă intenţie	**Alternativă**
Caz general	Amoxicilină-acid clavulanic 1 g x 3 /zi, p.o.	Ceftriaxonă 1 g/zi i.v. sau i.m. sau Cefotaximă 3 g/zi
Suspiciune de Legioneloză sau alţi agenţi intracelulari	Amoxicilină-acid clavulanic 1 g x 3 /zi, p.o. + Macrolid Amoxicilină + ofloxacină	Ceftriaxonă 1 g/zi sau Cefotaximă 3 g/zi + macrolid FQ-AP po
Suspiciune de pneumonie de inhalaţie	Amoxicilină-acid clavulanic 1 g x 3 /zi, parenteral	Ceftriaxonă 1 g/zi i.v. sau i.m. sau Cefotaximă 3 g/zi + Metronidazol

2.1.3. Pacient cu pneumonie comunitară spitalizat în servicii de medicină internă *(tabelul 7.17.)*

Principiile antibioticoterapiei de primă intenţie sunt similare cu cele expuse la situaţia precedentă. Spitalizarea are avantajul că asigură o supraveghere atentă, facilitează calea parenterală şi corectează dezechilibrele apărute.

Tabelul 7.17. *Antibioticoterapia empirică la un pacient adult cu pneumonie comunitară, care impune spitalizarea într-un serviciu de medicină internă*

	Antibioticoterapie de primă intenţie	**Alternativă**
Caz general	Amoxicilină-acid clavulanic 1 g x 3/zi, p.o.	Ceftriaxonă 1 g/zi, i.m. sau i.v. Cefotaximă 1 g x 3/zi, i.m. sau i.v.
Suspiciune de legioneloză sau agent intracelular	Amoxicilină-acid clavulanic 1 g x 3/zi, p.o. + macrolid Amoxicilină + ofloxacină	Ceftriaxonă 1 g/zi sau Cefotaximă 1 g x 3/zi, i.m. sau i.v. + Macrolid FQ-AP p.o. sau injectabil
Suspiciune de Pneumonie de inhalaţie	Amoxicilină – acid clavulanic 1 g x 3/zi, parenteral	Ceftriaxonă 1 g/zi sau Cefotaximă 1 g x 3/zi, i.m. sau i.v. + Metronidazol i.v.

Când se suspectează o infecţie cu o tulpină de PSDP se optează de la început pentru o cefalosporină de generaţia a III-a injectabilă (ceftriaxonă sau cefotaximă). În caz de eşec se recomandă asocierea vancomicină 2 g/zi + imipenem (Tienam) 2-4 g/zi. Utilizarea în această situaţie a FQ-AP în monoterapie este controversată.

2.1.4. Pacienți cu pneumonii comunitare severe spitalizați în servicii ATI *(tabelul 7.18.)*

În aceste cazuri este obligatorie recoltarea de produse patologice pentru examen bacteriologic, înaintea începerii antibioticoterapiei.

Se folosesc de la început asocieri de antibiotice pe cale parenterală, care să acopere un spectru cât mai larg. Cele mai recomandate asocieri sunt: amoxicilină-acid clavulanic sau cefalosporine de generația a 3-a (ceftriaxonă, cefotaximă) cu macrolide sau fluoroquinolone (ofloxacină, ciprofloxacină sau FQ-AP).

La pacienții cu instabilitate hemodinamică, la care există variații farmacocinetice se recomandă creșterea dozelor de amoxicilină-acid clavulanic la 1-1,5g/4-6 ore, i.v.

Când se suspectează *Legionella pneumophila* se recomandă adăugarea rifampicinei sau a unui macrolid sau a unei quinolone. Extinderea utilizării fluoroquinolonelor noi în terapia pneumoniilor cu *Legionella pneumophila* a condus la o scădere semnificativă a mortalității acestora.

Pacienții trebuie evaluați zilnic, iar antibioticoterapia se ajustează după rezultatele examenelor bacteriologice.

Tabelul 7.18. *Antibioticoterapia empirică la un pacient cu pneumonie comunitară care impune spitalizare în servicii de ATI*

Caz general	Amoxicilină – acid clavulanic i.v. sau ceftriaxonă 1 g/zi sau cefotaximă 1 g x 3/zi + macrolide injectabile sau quinolone injectabile (ofloxacină, ciprofloxacină sau FQ-AP)
Suspiciune de Legioneloză sau agenți intracelulari	Idem + Rifampicină

Antibioticele pe care SPILF le contraindică în terapia empirică a PC sunt:

- *Tetraciclinele* sunt inactive pe *Legionella pneumophila*, stafilococul auriu, majoritatea BGN și pe 22,8% din pneumococii izolați din hemoculturi (1997).
- *Cotrimoxazolul* este inactiv pe agenții intracelulari și pe cel puțin 25% din pneumococii izolați din hemoculturi. El este însă de primă intenție în pneumocistoza pulmonară survenită la pacienții infectați HIV.
- *Cefalosporinele de generația I:* sunt inconstant active pe pneumococ și pe BGN.
- *Cefalosporinele orale de generația II și III:* sunt inconstant active pe bacteriile Gram pozitive. Cefuroxim-axetil, cefpodoxim-proxetil și cefotiam-hexetil sunt active *in vitro* asupra tulpinilor de pneumococ cu sensibilitate intermediară la penicilină, dar pentru a fi eficace *in vivo* ar trebui crescute dozele peste limita tolerabilității. Ele sunt inactive asupra pneumococilor rezistenți la penicilină.

În Franța au fost avizate recent 2 noi antibiotice care pot reprezenta alternative interesante pentru tratamentul de primă intenție al PC de gravitate medie: telithromicina și moxifloxacina.

- Telithromicina (T)

T este primul reprezentant al unei noi clase de antibiotice numite ketolide. Ea este comercializată în Europa și SUA sub numele de *Ketek* și a fost lansată de către Laboratoarele Aventis.

Spectru antibacterian

Spectrul antibacterian al T cuprinde majoritatea agenţilor etiologici ai infecţiilor de tract respirator inferior.

Speciile bacteriene considerate sensibile sunt: pneumococul sensibil sau rezistent la Penicilina G sau eritromicină, *Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae,* streptococii de grup C şi G, streptococii viridans, stafilococul auriu sensibil sau rezistent la eritromicină prin mecanism MLS inductibil, *Moraxella catarrhalis, Legionella pneumophila, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae.*

Speciile moderat sensibile sunt: *Haemophilus influenzae.*

Speciile rezistente sunt: stafilococul auriu rezistent la eritromicină prin mecanism constitutiv, enterobacterii, piocianic, acinetobacter.

Apariţia de tulpini rezistente la T, prin mutaţii spontane este rară. Actualmente nivelul de rezistenţă al pneumococului la T este sub 1% şi nu există rezistenţă încrucişată între T şi alte clase de antibiotice.

Farmacocinetică

Absorbţia digestivă este rapidă şi bună, ea nefiind influenţată de administrarea concomitentă de alimente. Timpul de înjumătăţire este de 10 ore. T este metabolizată hepatic la nivelul CYP 450, principala izoenzimă implicată fiind CYP3A4. Eliminarea se face atât pe cale renală cât şi biliară. Concentraţiile tisulare rămân net superioare pragului de sensibilitate *(in vitro)* pentru principalele bacterii implicate în infecţiile de tract respirator inferior, chiar şi la 24 de ore după administrarea pe cale orală a 800 mg de T. Ea se concentrează foarte bine în arborele respirator.

Indicaţii

Numeroase trialuri clinice au dovedit deja eficacitatea T în terapia pneumoniilor pneumococice (inclusiv cu PSDP) şi a pneumoniilor cu germeni intracelulari. Nivelul de vindecare clinică şi bacteriologică este de peste 90%. Eficienţa telithromicinei a fost evaluată în studii dublu orb, care au dovedit că ea are o eficacitate similară cu: amoxicilina, amoxicilina-clavulanat, cefuroxime-axetil, claritromicina, trovafloxacina.

Telithromicina a fost avizată în Franţa, în martie 2002, ca alternativă în tratamentul de primă intenţie al PC uşoare şi de gravitate medie, la pacienţii sub vârsta de 65 de ani şi fără factori de risc.

Doza recomandată pentru pacienţii în vârstă de peste 18 ani este de 800 mg, în priză unică zilnică, timp de 7-10 zile. Eficacitatea şi toleranţa T nu au fost încă studiate la copiii sub vârsta de 12 ani.

În afara PC, T a mai fost avizată în Franţa ca alternativă pentru tratamentul de primă intenţie al sinuzitele acute şi acutizările de bronşite cronice simple sau obstructive.

Contraindicaţii

T este contraindicată în următoarele situaţii: hipersensibilizare la telithromicină sau macrolide; prelungirea intervalului Q-T (congenitală sau dobândită); sarcină; lactaţie.

- **Moxifloxacina (M)**

M este o 8-metoxiquinolonă care *in vitro* este foarte activă asupra principalilor agenţi etiologici ai PC, inclusiv asupra pneumococului cu sensibilitate diminuată la penicilină şi a celui rezistent la macrolide. Ea este comercializată sub numele de Avelox sau Izilox (Bayer).

Spectrul antibacterian

Speciile bacteriene considerate sensibile[46,47] sunt:

- Bacterii gram pozitive: stafilococ auriu meticilino-sensibil, streptococ agalactiae, streptococ millieri şi mitor, pneumococ (inclusiv tulpinile rezistente la penicilină şi macrolide), streptococ grup A.

- Bacterii gram negative: *M. catarrhalis* (tulpini betalactamazo-pozitive şi betalactamazo-negative), enterobacter cloacae, *E. coli, H. influenzae* (tulpini betalactamazo-pozitive şi betalactamazo-negative), *H. para-influenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae.*

- Bacterii anaerobe: *Fusobacterium sp, Peptostreptococcus sp, Prevotella sp.*

- Bacterii intracelulare: *Chlamydia pneumoniae, Coxiella Burnetti, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae.*

Speciile bacteriene rezistente la M sunt: stafilococul auriu meticilino-rezistent, burkholderia cepacia, pseudomonas aeruginosa, pseudomonas fluorescens, stenotrophomonas maltophilia[46,47].

Prevalenţa rezistenţei dobândite la M este evaluată[46,47] actualmente la:

- sub 1% pentru pneumococ
- 0-10% pentru enterobacter cloacae şi *E. coli*
- sub 1% pentru *H. influenzae*
- 2-13% pentru *Klebsiella pneumoniae.*

Farmacocinetică

Absorbţia digestivă este rapidă şi totală, biodisponibilitatea fiind de 91%. M nu este metabolizată la nivelul citocromului P450. Ea este excretată pe cale renală şi biliară (fecală) sub formă activă. Timpul de înjumătăţire este de 12 ore, ceea ce permite administrarea într-o singură priză zilnică. Distribuţia tisulară şi intracelulară este bună.

Indicaţii

Conform recomandărilor AFSSAPS din 2001[48], M este indicată în:

a) Bronşitele cronice acutizate

- Tratament de primă intenţie în bronşitele cronice obstructive acutizate:
  - când pacientul a avut peste 4 episoade de acutizare în anul precedent;
  - în prezenţa insuficienţei respiratorii cronice.
- În caz de eşec la antibioticoterapia de primă intenţie.

Schema recomandată este de 400 mg/zi (1 tabletă/zi), timp de 5-10 zile.

b) Pneumoniile comunitare (cu excepţia formelor severe)

- Tratament de primă intenţie la pacienţii cu factori de risc;
- În caz de eşec la antibioticoterapia de primă intenţie la pacienţii fără factori de risc.

Schema recomandată este de 400 mg/zi timp de 10 zile.

AFSSAPS[48] etichetează ca factori de risc următoarele 2 situaţii:

- fie prezenţa a cel puţin 2 din următorii factori: vârstă peste 65 de ani; comorbidităţi asociate (diabet zaharat dezechilibrat, insuficienţă renală, insuficienţă respiratorie, BPOC, insuficienţă cardiacă congestivă, spitalizări în ultimul an, pacienţi instituţionalizaţi, etilism, drepanocitoză).

- fie prezenţa a un factor de risc din următorii: imunodepresie (corticoterapie prelungită în ultimele 6 luni, SIDA, splenectomie); agenţi etiologici la risc (pneumonie postgripală sau de deglutiţie, pneumonie la un bolnav cu obstrucţie bronşică subiacentă).

c) Sinuzite acute bacteriene corect documentate
- Tratament de primă intenţie în sinuzitele frontale, etmoidale şi sfenoidale;
- În caz de eşec la terapia de primă intenţie în sinuzitele maxilare după documentare bacteriologică şi radiologică.

Schema recomandată este de 400 mg/zi, timp de 7 zile.

Contraindicaţii

M este contraindicată în următoarele situaţii:
- hipersensibilizare cunoscută la moxifloxacină sau la quinolone;
- sarcină sau alăptare;
- copii şi adolescenţi în perioada de creştere;
- antecedente de tendinopatie la fluoroquinolone;
- alungire congenitală sau dobândită a intervalului Q-T; diselectrolitemii (hipopotasemie), bradicardie, insuficienţă cardiacă stângă cu reducerea fracţiei de ejecţie; antecedente de tulburări de ritm; în asociere cu alte medicamente care prelungesc intervalul Q-T;
- insuficienţă hepatică severă, citoliză hepatică (peste 5 ori normalul);
- insuficienţă renală cu clearance la creatinină sub 30 ml/min/1,73 m^2.

2.2. Strategia americană de terapie empirică în PC

Recomandările *Infectious Diseases Society of America* din 2000 sunt sintetizate în *tabelul 7.19*. În absenţa izolării agentului etiologic, alegerea antibioticului trebuie să ţină seama de următoarele variabile: vârsta pacientului, severitatea PC, patologiile asociate, intoleranţa sau efectele adverse la unele antibiotice, medicaţii concomitente etc.

Tabelul 7.19. *Recomandările Infectious Diseases Society of America pentru tratamentul empiric al PC la imunocompetenţi (2000)*[51]

	Antibiotice de primă intenţie	**Alternative**
PC tratate ambulator	Macrolide* Fluoroquinolone** Doxicilină	Suspiciune de pneumococ rezistent la penicilină: Fluoroquinolone** Suspiciune de pneumonie de aspiraţie: Amoxicilină-clavulanat
PC spitalizate	Betalactamine*** + macrolid Fluoroquinolone** (monoterapie)	PC severe spitalizate în ATI: Eritromicină sau Azitromicină sau Fluoroquinolone** + Cefotaximă sau Ceftriaxonă Sensibilizare la betalactamine: Fluoroquinolone** + clindamicină Pneumonie de aspiraţie: Fluoroquinolone + clindamicină Amoxicilină-clavulanat

* *Macrolide: Azitromicină, Claritromicină, Eritromicină*
** *Fluoroquinolone: Levofloxacină, Sparfloxacină, Gatifloxacină, Moxifloxacină*
*** *Beta-lactamine: Cefalosporine generaţia a III-a (Cefotaximă, Ceftriaxonă) Amoxicilină-clavulanat*

Atunci când în ambulator se suspicionează o PC cu PSDP se recomandă alegerea unei FQ, iar atunci când se suspicionează o pneumonie de aspiraţie se preferă amoxicilina-clavulanat. Pentru adultul tânăr (17-40 ani) de primă intenţie este doxicilina.

Pentru PC spitalizate, la care se suspicionează *Pseudomonas aeruginosa* se recomandă alegerea uneia din următoarele asocieri:

- ticarcilină sau piperacilină sau imipenem sau meropenem sau cefepim plus macrolid;
- o fluoroquinolonă cu un aminoglicozid (amikacină, tobramicină).

Pseudomonas aeroginosa este frecvent implicat în pneumoniile care survin la pacienţi cu mucoviscidoză sau bronşiectazii.

În pneumoniile de aspiraţie se preferă amoxicilină-clavulanat în monoterapie sau asocierea unei FQ cu metronidazol sau clindamicină. În caz de sensibilizare la betalactamine se recomandă alegerea unei FQ asociată sau nu cu clindamicina.

Recomandările din 1999 ale *British Thoracic Society* sunt prezentate în *tabelul 7.20.*

Tabelul 7.20. *Recomandările British Thoracic Society de tratament empiric în PC ale adulţilor imunocompetenţi*

	Terapia de primă intenţie
Pacienţi: • nespitalizaţi • <60 de ani • fără patologii asociate	Macrolid Cicline
Pacienţi: • nespitalizaţi • >60 de ani • fără patologii asociate	Cefalosporine de gen 2* ± Macrolid Amoxicilină-clavulanat + Macrolid
Pacienţi: • nespitalizaţi • cu patologii asociate	Cefalosporine de gen 2* ± Macrolid Amoxicilină-clavulanat + Macrolid
Pacienţi spitalizaţi	Cefalosporine de gen 2 sau 3 + Macrolid Amoxicilină-clavulanat + Macrolid

* Cefalosporine de gen 2: cefuroxim

În 2000, CDC[29] a revizuit ghidurile de antibioticoterapie în PC, făcând următoarele recomandări:

a) Adulţi (peste 18 ani) cu PC nespitalizate:

➢ *Antibioticoterapie de primă intenţie:* macrolide
- Azitromicină 500 mg/zi, p.o.
- Claritromicină 500 mg x 2/zi, sau 1 g/zi, p.o.

➢ *Alternative:*

• Fluoroquinolone anti-pneumococice:
- Gatifloxacină p.o.: 400 mg/zi
- Levofloxacină p.o.: 500 mg/zi
- Moxifloxacin p.o.: 400 mg/zi

• Cefalosporine de generaţia a 2-a:

- Cefpodoxime proxetil p.o.: 200 mg x 2/zi
- Cefprozil p.o.: 500 mg x 2/zi
- Cefuroxim axetil p.o.: 250-500 mg x 2/zi

• Amoxicilină-calvulanat p.o.: 500/125 mg x 2/zi
• Doxiciclină p.o.: 100 mg x 2/zi
• Telithromicină p.o.: 800 mg/zi

Durata antibioticoterapiei poate varia între 7-14 zile. Se ia în discuţie oprirea antibioticoterapiei după 3-5 zile de afebrilitate.

b) Adulţi cu PC spitalizate

➢ *Antibioticoterapie de primă intenţie:*

• Cefalosporine de generaţia a 3-a i.v. + macrolid sau fluoroquinolone anti-pneumococice:

- cefalosporine de generaţia a 3-a: ceftriaxonă i.v. 1-2 g/zi
- macrolide:
  - eritromicină 15-20 mg/kg/zi, în 4 prize, p.o
  - azitromicină 500 mg/zi, p.o.
  - fluoroquinolone anti-pneumococice (a se vedea subpunctul a).

➢ *Alternative pentru pacienţii spitalizaţi în servicii ATI:* cefalosporine generaţia 3 + macrolid sau fluoroquinolone anti-pneumococice:

- cefalosporine generaţia 3: ceftazidima iv: 1 g x 3/zi
- macrolid: azitromicin: 500 mg/zi, po
- fluoroquinolone anti-pneumococice (vezi subpunctul a)

c) Adulţi cu PC spitalizate, non-neutropenici, care au necesitat ventilaţie mecanică

➢ *Antibioticoterapia de primă intenţie* trebuie să acopere coliformii, pneumococul şi anaerobii. Se recomandă una din următoarele asocieri:

- imipenem (i.v., 500 mg la 6 ore) sau meropenem (i.v., 1 g la 8 ore) + clindamicină
- peniciline anti-pseudomonas (ticarcilină-acid clavulanic i.v., 3,1 g la 4 ore sau piperacilină-tazobactam i.v., 3,375 g la 4 ore) + aminoglicozid anti-pseudomonas (tobramicină i.v., 5 mg/kg/zi) + clindamicină;
- cefalosporine anti-pseudomonas (ceftazidimă i.v., 2 g la 8 ore) + aminoglicozid anti-pseudomonas (tobramicină) + clindamicină;
- peniciline anti-pseudomonas + ciprofloxacină sau levofloxacină;
- cefalosporinde de generaţia a 4-a + clindamicină;
- cefepimă i.v., 2 g la 12 ore + clindamicină;
- cefpiromă i.v., 2 g la 12 ore + clindamicină.

➢ *Alternative*

- dacă se suspectează *Legionella pneumophila* se recomandă o asociere de fluoroquinolonă (gatifloxacină, levofloxacină, moxifloxacină, trovafloxacină) + azitromicină;
- pentru pneumococii rezistenţi la penicilină se poate apela la: vancomicină, gatifloxacină, levofloxacină, trovafloxacină, linezolid (i.v. sau p.o. 600 mg la 12 ore).

d) Neutropenici cu PC spitalizate

La schemele enumerate la punctul c) se adaugă vancomicina când se suspicionează infecţie cu punct de plecare cateter venos sau când se suspicionează un pneumococ rezistent la penicilină.

Dintre fluoroquinolonele anti-pneumococice, în SUA se utilizează mai frecvent gatifloxacina şi levofloxacina.

Gatifloxacina (G)

G este o 8-metoxi fluoroquinolonă, care spre deosebire de ciprofloxacină are o activitate antibacteriană de 2-8 ori mai mare asupra bacteriilor gram pozitive (stafilococi, streptococi, enterococi), bacteriilor anaerobe *(Clostridium, Bacteroides)* şi a bacteriilor cu dezvoltare intracelulară. Ea păstrează o bună activitate asupra bacteriilor gram negative, aceasta fiind însă mai redusă decât a ciprofloxacinei.

G se poate administra per os sau i.v., are timp de înjumătăţire de 8 ore, se administrează 1 dată pe zi, doza zilnică fiind de 400 mg.

Trialurile clinice comparative efectuate până acum au arătat că în PC, gatifloxacina are o eficienţă clinică şi bacteriologică similară cu a claritromicinei, levofloxacinei şi ceftriaxonei.

Efectele adverse sunt rareori semnalate, pe primul loc aflându-se greaţa, vărsăturile, diareea, cefaleea, astenia.

Levofloxacina (L)

L este o 4-fluoroquinolonă disponibilă atât în Europa cât şi în SUA ca preparat per os (tablete de 500 mg) sau i.v. (flacoane de 500 mg), sub numele de Tavanic (Aventis).

Ea are un spectru antibacterian similar gatifloxacinei, fiind activă pe majoritatea agenţilor etiologici ai PC, inclusiv pe pneumococii rezistenţi la penicilină şi/sau macrolide.

Biodisponibilitatea după administrarea orală atinge 100%, timpul de înjumătăţire este de 6-7 ore, permiţând administrarea într-o singură priză zilnică. Excreţia este predominant renală.

Indicaţiile actuale ale L sunt:

- Pneumoniile comunitare:
    - de primă intenţie la pacienţii cu factori de risc;
    - în caz de eşec la antibioticoterapia de primă intenţie.
- Bronşitele cronice acutizate:
    - de primă intenţie la pacienţii cu factori de risc sau
    - în caz de eşec la antibioticoterapia de primă intenţie.
- Sinuzitele acute;
- Infecţiile pielii şi ţesuturilor moi;
- Infecţiile urinare înalte sau complicate.

Trialurile clinice comparative efectuate în PC au arătat că L are o eficienţă clinică şi bacteriologică similară cu a ceftriaxonei, cefuroxim-axetilului şi eritromicinei.

Efectele adverse sunt rar semnalate, fiind benigne şi pasagere: greaţă, vărsături, diaree.

3. ANTIBIOTICOTERAPIA ÎN PC CU ETIOLOGIE CUNOSCUTĂ

Atunci când se cunoaşte agentul etiologic al pneumoniei antibioticoterapia se va face ţintit. Recomandările *Infectious Diseases Society of America* (2000) referitoare la antibioticoterapia ţintită în PC sunt prezentate în *tabelul 7.21.*[51].

***Tabelul** 7.21. Tratamentul antibiotic al PC în funcție de agentul patogen (după Infectious Diseases Society of America, 2000)*[51]

Agent microbian	Antibiotic de primă alegere	Antibiotic de rezervă	Observații
S. pneumoniae sensibile la penicilină (MIC < 2 μg/ml)	Penicilina G sau amoxicilină Cefotaxim Ceftriaxon	Cefalosporine: Cefepime, cefuroxime Cefalosporine orale: cefpodoxime, cefprozil cefuroxime, cefdinir Macrolide* Ampicilină Doxiciclină Clindamicină Imepenem/meropenem/	Doze pentru infecții severe: Penicilină G 0,5-2 MU i.v. la 4 ore. Ceftriaxonă 1-2 g i.v. la 6 ore Frecvența rezistenței: penicilină 15%, TMP-SMX 23%, eritromicină 25%, clindamicină 6%, cefotaxime 2%, doxiciclină 6%, levofloxacin 1%, vancomicină 0%, (CDC, 2003).
S. pneumoniae rezistent la penicilină (MIC $\geq$ 4 μg/ml)	Vancomicină Fluoroquinolone**	Alegere pe baza antibiogramei Imipenem/meropenem/ ertapenem Clindamicină Linezolid	Definirea rezistenței: rezistența la penicilină este definită prin MIC > 4 μg/ml bazată pe nivele serice care pot fi obținute în infecții pneumococice non-meningiene. Factori de risc pentru rezistență: anumite regiuni geografice, copii, imunodeprimații, antibioticoterapie cronică, colectivități închise, călătorii internaționale. Serotipuri rezistente majore: 6A, 6B, 14, 19A, 19F, 23F (cinci sau șase sunt incluse în vaccinuri).
H. influenzae	Cefalosporine de generația 2 sau 3 TMP-SMX	Azitromicină Doxiciclină Fluoroquinolone** Claritromicină Betalactamine + inhibitor de beta-lactamază	30-40% din tulpini sunt producătoare de beta-lactamază. Cele mai multe tulpini sunt netipabile
Moraxella catarrhalis	Cefalosporine de generația 2 sau 3, TMP-SMX Amoxicilină + clavulanat	Macrolide* Fluoroquinolone**	$\geq$90% din tulpini sunt producătoare de beta-lactamază
Anaerobi	Clindamicină Betalactamine + inhibitor de betalactamază	Penicilină G sau V, Ampicilină/amoxicilină ± metronidazol	Clindamicina este superioară penicilinei în abcesele pulmonare putride. Metronidazolul nu ar trebui folosit în monoterapie. Alte antibiotice (în afară de penicilină, clindamicină și metronidazol) nu au fost studiate.

Tabelul 7.21. (continuare)

Agent microbian	Antibiotic de primă alegere	Antibiotic de rezervă	Observaţii
S. aureus sensibil la meticilină	Nafcilină/oxacilină ±rifampicină sau gentamicină	Cefazolină, cefuroxim, Vancomicină, clindamicină, TMP-SMX, fluoroquinolone**	≥ 90% din tulpini sunt producătoare de beta-lactamază
S. aureus rezistent la meticilină	Vancomicin ± rifampicină sau gentamicină	Necesită testare *in vitro* Linezolid	Sensibilitatea la meticilină este prezentă la ≥ 90% din tulpinile comunitare şi 60-70% din cele nozocomiale
Enterobacteriaceae (Coliformi: E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, etc)	Cefalosporine de generaţie 2 sau 3 ± aminoglicozide Carbapenem***	Aztreonam, imipenem, beta-lactamine + inhibitori de beta-actamază Fluoroquinolone**	Sunt necesare teste de sensibilitate *in vitro*
P. aeruginosa	Aminoglicozide + betalactamine antipseudomonas: ticarcilină, piperacilină, mezlocilină, ceftazidim, cefepim, cefoperazonă, Ciprofloxacin + betalactamine antipseudomonas	Aminoglicozide + aztreonam imipenem sau ciprofloxacin	Sunt necesare teste de sensibilitate *in vitro*
Legionella	Fluoroquinolone** Azitromicină	Macrolide* Doxicilină	Fluoroquinolonele sunt superioare eritromicinei pe modele animale. Doza iniţială de eritromicină: 4 g/zi i.v.; p.o.după ameliorare (2 g/zi) până la 2-3 săptămâni
Mycoplasma pneumoniae	Doxicilină Macrolide*	Fluoroquinolone**	Durata tratamentului 1-2 săptămâni
Chlamydia pneumoniae	Doxicilină Macrolide*	Fluoroquinolone**	Durata tratamentului 2 săptămâni
Chlamydia psittaci	Doxicilină	Eritromicină, Cloramfenicol	
Nocardia	Sulfonamide TMP-SMX Sulfonamide ± minociclină sau amikacină	Imipenem ± amikacin Doxiciclină sau minociclină	
Coxiella Burnetti (febra Q)	Tetraciclină	Cloramfenicol	
Virus gripal	Amantadină, rimantadină zanamivir sau oseltamivir		Terapia trebuie începută în primele 48 de ore de la debut Oseltamivirul şi zanamivirul sunt eficiente pe virusul gripal A şi B

Tabelul 7.21. (continuare)

Agent microbian	Antibiotic de primă alegere	Antibiotic de rezervă	Observaţii
Hantavirus	Terapie de susţinere		Ribavirina (33 mg/kg i.v., apoi 16 mg/kg la 6 ore timp de 4 zile, apoi 8 mg/kg la 8 ore timp de 3 zile), în curs de evaluare
Citomegalovirus	Ganciclovir + IVIG sau globulină hiper-imună antiCMV	Foscarnet Cidofovir	

* Macrolide: eritromicină, claritromicină, azitromicină; pentru H.influenzae: azitromicină sau claritromicină.
** Fluoroquinolone: Levofloxacin, moxifloxacin sau gatifloxacin arată eficienţă crescută faţă de S. pneumoniae şi agenţii chimici.
*** Carbapenemi: imipenem, meropenem şi ertapenem.
TMP-SMX - trimetoprim-sulfametaxazol (Clotrimazol).
IVIG - Imunoglobuline IV.

În 2000, CDC[49] a revizuit ghidurile de antibioticoterapie în PC cu etiologie cunoscută, făcând următoarele recomandări:

➢ Pentru pneumococul penicilino-sensibil:
- ampicilină i.v., amoxicilină p.o.
- macrolide (azitromicină, claritromicină, diritromicină, eritromicină)
- penicilină G i.v.:
  - când hemoculturile sunt negative doza recomandată este de 1 MU la 4 ore
  - când hemoculturile sunt pozitive doza creşte la 2 MU la 4 ore
- doxicilină
- cefalosporine orale: cefuroxime, ceftidoren, cefpodoxime, cefprozil, cefdinir
- cefalosporine parenterale de generaţia a 2-a sau a 3-a: cefuroxime, ceftriaxon, cefotoxim, cefepime
- telithromicină
- clindamicină

➢ Pentru pneumococul cu nivel înalt de rezistenţă la penicilină:
- fluoroquinolone anti-pneumococice i.v.: gatifloxacină, levofloxacin, moxifloxacină, trovafloxacină
- cefalosporine parenterale de generaţia a 3-a
- vancomicină i.v. ± rifampicină
- clindamicină
- linezolid
- imipenem

➢ Pentru H. influenzae betalactamazo-negativ:
- ampicilină i.v., amoxicilină p.o.,
- cotrimoxazol
- azitromicină, claritromicină
- doxiciclină

➢ Pentru H. influenzae betalactamazo-pozitiv:
- amoxicilină-clavulanic

- cefalosporine orale de generația a 2-a sau a 3-a
- cefalosporine parenterale de generația a 3-a
- fluoroquinolone
- azitromicină, claritromicină
- telithromicină

➢ Pentru Legionella pneumophila:
- azitromicină i.v. sau levofloxacină i.v. sau trovafloxacină i.v. + Rifampicină

➢ Pentru Moraxella catarrhalis:
- amoxicilină-clavulanic
- cefalosporine orale de generația a 2-a sau a 3-a
- cefalosporine parenterale de generația a 2-a sau a 3-a
- macrolide
- telithromicină
- fluoroquinolone
- cotrimoxazol
- doxicilină

Posologia pentru principalele antibiotice utilizate în PC este prezentată în *tabelul 7.22*.

Tabelul 7.22*. Posologia pentru principalele antibiotice utilizate în PC*

DCI	Denumiri comerciale	Doza/zi la adult	Doza pe kg/zi la copil	Nr. prize /zi
Aminopeniciline				
Amoxicilina	Amoxicilină, Amoxil, Ospamox	3 g	50-100 mg	2-3
Aminopeniciline + acid clavulanic				
• Amoxicilină + clavulanat	Augmentin	1,5-3 g	40-50 mg	3
• Ampicilină + sulbactam	Unasyn	1-3 g	25-50 mg	2-3
Cefalosporine gen. III inject:				
• Ceftriaxonă	Rocephine	1 g	50 mg	1
• Cefotaxim	Cefotaxim, Claforan	2-3 g	50 mg	3-4
• Ceftazidim	Fortum, Kefadim	3 g	50 mg	3
Macrolide				
• Eritromicină	Eritromicină propionil	1-3 g/zi	30 mg	3
• Claritromicin	Klacid, Klacid SR, Fromilid Lekoklar	0,5-1 g	15 mg	2
• Azitromicină	Zithromax, Sumamed	0,25-0,5 g	(după 3 ani)	1
Sinergistine				
• Pristinamicin	Piostacine*	2-4 g	50 mg	2-3

Tabelul 7.22. (continuare)

DCI	Denumiri comerciale	Doza/zi la adult	Doza pe kg/zi la copil	Nr. prize /zi
Cicline				
• Tetraciclină	Tetraciclina	2 g	Contraindicate sub vârsta de 8 ani	4
• Doxiciclină	Doxicilina, Vibramicina	200 mg		1
Fluoroquinolone				
• Ciprofloxacin	Ciprofloxacin, Ciprinol	1-1,5 g	Contraindicate sub vârsta de 15 ani	2
• Sparfloxacina	Zagam*	400 mg		1
• Levofloxacin	Tavanic	0,5-1 g		1-2
• Trovafloxacin	Trovan*	0,2-0,3 g		1-2
• Moxifloxacin	Avelox	400 mg		1
• Lomefloxacin	Lomaday	400 mg		1
• Gatifloxacină	Gatifloxacin*	400 mg		1
• Ofloxacina	Oflocet	400 mg		1-2
Telithromicină	Ketek*	800 mg	Contraindicată sub vârsta de 12 ani[1]	1

** Nu sunt înregistrate în România*

Durata antibioticoterapiei în PC variază în funcţie de agentul patogen, răspunsul la tratament, prezenţa patologiilor asociate sau a complicaţiilor.

Pneumoniile bacteriene inclusiv cea pneumococică trebuie tratate încă cel puţin 72 de ore după dispariţia febrei.

În pneumonia cu *Chlamydia pneumoniae* s-au citat recăderi atunci când tratamentul cu eritromicină este mai scurt de 3 săptămâni sau cel cu tetraciclină mai scurt de 2 săptămâni[1]. Pornind de la aceste observaţii, *American Thoracic Society* a recoman-
' prelungirea antibioticoterapiei cel puţin 2 săptămâni pentru pneumonia cu *Chla-*
a pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila şi la imuno-
imaţi.

:itromicina poate fi utilizată pe perioade mai scurte deoarece are timp de înju-
,ire lung.

S-a demonstrat că înlocuirea căii de administrare injectabile cu cea orală reduce costurile îngrijirii PC. Aceasta este recomandată atunci când după 3 zile evoluţia clinică este favorabilă, iar pacientul este stabil hemodinamic şi poate înghiţi medicamente.

4. EVALUAREA RĂSPUNSULUI LA TERAPIA ANTIBIOTICĂ

Evaluarea răspunsului la tratament trebuie să ţină seama de următoarele elemente: evoluţia clinică şi radiologică, severitatea bolii, factorii de teren şi agentul patogen.

De obicei o PC tratată corect cu antibiotice evoluează către: defervescenţă termică în 2-4 zile; diminuarea leucocitozei în 4 zile; rezoluţia imaginii radiologice până în ziua 30, ea putând fi mai lentă după vârsta de 50 de ani (până la 13 săptămâni). În 20-30% din cazuri, ralurile pot persista până în ziua a 7-a.

În *pneumonia pneumococică:*

- febra dispare în medie după 2,5 zile de la debutul terapiei. La vârstnici şi la cei cu bacteriemii pneumococice febra se remite dup 6-7 zile;
- hemoculturile se negativează după 2 zile;
- examenul bacteriologic al sputei se negativează după 24-48 de ore;
- rezoluţia radiologică depinde de factorii de teren şi de severitatea pneumoniei. La tinerii anterior sănătoşi modificările radiologice dispar în medie după 3 săptămâni. La vârstnici, la cei cu patologii asociate (alcoolism, BPOC) şi la cei cu pneumonii extinse acest interval ajunge la 13 săptămâni în peste 50% din cazuri.

În *pneumonia cu Legionella:*

- febra dispare în medie după 5 zile;
- modificările radiologice dispar în medie după 11 săptămâni.

În *pneumonia cu Mycoplasma pneumoniae:*

- febra se remite în medie după 1-2 zile;
- modificările radiologice dipar în medie după 1-2 săptămâni.

În *pneumonia cu Haemophylus influenzae* febra dispare în 2-4 zile.

În *pneumonia cu Pneumocystis carinii:*

- febra se remite după 6 zile;
- modificările radiologice dispar după 5-8 săptămâni.

Atunci când febra şi simptomatologia respiratorie persistă mai mult de 3-5 zile după iniţierea terapiei antibiotice se consideră că pacientul nu răspunde favorabil la terapia iniţială.

Cauzele acestui răspuns nefavorabil sunt multiple şi pot fi sistematizate astfel:

1. Diagnostic incorect de PC. În acest caz medicul trebuie să se gândească la o afectare pulmonară non-infecţioasă: insuficienţă cardiacă congestivă, embolie pulmonară, atelectazie, sarcoidoză, neoplasm bronhopulmonar, pneumonie de iradiere, pneumonie postmedicamentoasă, vasculită, sindrom de detresă respiratorie acută, boli inflamatorii pulmonare.

2. Diagnostic corect de PC. În acest caz medicul trebuie să caute cauza insuccesului fie în factorii de teren, fie în antibiotic, fie în agentul patogen.

- Factorii de *teren:*
  - factori locali: obstrucţii bronşice neoplazice sau non-neoplazice (corpi străini)
  - apariţia unor complicaţii: empiem, abces pulmonar, sepsis
  - răspuns inadecvat al gazdei (imunodepresie, boli asociate)
- Factorii legaţi de *antibiotic:*
  - terapia antibiotică a fost instituită tardiv
  - eroare în alegerea empirică a antibioticului
  - nerespectarea posologiei (doze, interval de administrare)
  - probleme de complianţă
  - apariţia efectelor adverse
  - interacţiuni medicamentoase negative
  - antibioticul nu pătrunde bine la locul infecţiei: abcese pulmonare, empiem

• Factorii legaţi de *agentul patogen:*
 - agenţi patogeni care nu răspund la antibioticoterapia antibacteriană instituită empiric: *Mycobacterium tuberculosis,* fungi, virusuri, nocardia, *Chlamydia psittaci, Coxiella Burnetti, Pneumocystis carinii,* pneumococ multirezistent la antibiotice.

Atitudinea terapeutică pentru pacienţii cu PC care nu răspund la antibioticoterapia empirică trebuie să cuprindă:

• Identificare agentului etiologic şi a sensibilităţii lui la antibiotice prin recoltarea secreţiilor respiratorii prin metode invazive sau prin aplicarea unor metode de laborator specifice pentru unii agenţi patogeni. Din păcate, examenul bacteriologic efectuat după antibioticoterapie are multe rezultate fals negative şi fals pozitive (colonizarea tractului respirator cu anumite bacterii secundar antibioticoterapiei).

• Excluderea cauzelor de afectare pulmonară non-infecţioasă prin: bronhoscopie, biopsie pulmonară, tomografie computerizată pulmonară, angiografie pulmonară (când se suspectează embolie pulmonară).

• Diagnosticarea unor complicaţii ca abcesul pulmonar, empiemul pulmonar etc.

Prognosticul PC depinde pe de o parte de agentul etiologic, iar pe de altă parte de teren. Factorii de prognostic nefavorabil în PC sunt expuşi în *tabelul 7.23.* (după *American Thoracic Society).*

***Tabelul** 7.23. Factori de prognostic nefavorabil în pneumoniile comunitare*

Vârsta peste 65 ani	
Patologii asociate	Diabet zaharat, insuficienţă cardiacă congestivă, insuficienţă renală, hepatopatii cronice, alcoolism, spitalizare în ultimul an, imunodepresie, neoplazii
Factori clinici	Frecvenţă respiratorie peste 30/min TA sistolică sub 90 mmHg TA diastolică sub 60 mmHg Febră peste 38,3°C Tulburări de conştienţă Extinderea extrapulmonară a infecţiei (meningită, artrită septică)
Factori paraclinici	Număr de leucocite sub 4000/mm^3 sau peste 30.000/mm^3 PaO_2 sub 60 mmHg Retenţie azotată Radiologic: afectare multilobară, extensie rapidă sau afectare pleurală Hematocrit sub 30%
Agenţi etiologici	*Streptococcus pneumoniae* *Legionella*

Mortalitatea prin PC variază în funcţie de agentul etiologic astfel:

• *pneumococ:*
 - pneumonii pneumococice care au impus spitalizarea: 10-20%
 - pneumonii pneumococice cu bacteriemie: 20-30%

- *Legionella:* 15-25%. Un studiu efectuat în SUA pe 6.757 cazuri de PC cu *Legionella* a arătat o scădere semnificativă a mortalităţii de la 26% în 1985 la 9,8% în 1998. Această scădere a mortalităţii se datorează probabil utilizării quinolonelor în tratamentul empiric al legionelozelor[44].
- *Mycoplasma pneumoniae:* sub 1%
- Bacterii anaerobe: 2-5%
- BGN: 35-60%
- *Haemophilus influenzae:* 7%
- *Pneumocystis carinii:* 17%

PROFILAXIA PNEUMONIILOR COMUNITARE

Vaccinul antigripal

În anii cu epidemii mari de gripă incidenţa PC este mult crescută, atât prin pneumonii gripale, cât şi prin pneumonii de suprainfecţie bacteriană.

De aceea se recomandă vaccinarea antigripală anuală a persoanelor cu risc crescut pentru forme severe şi complicate de gripă, precum şi a personalului medical. Studiile de rentabilitate au demostrat că vaccinarea antigripală este mult mai avantajoasă economic decât tratarea formelor severe şi complicate de gripă.

În România există vaccin antigripal sub diferite denumiri comerciale: Vaxigrip, Fluarix, Influvac.

Vaccinul antipneumococic

În SUA s-a demonstrat că vaccinul antipneumococic cu 23 valenţe antigenice (Pneumo 23) previne în peste 60% din cazuri apariţia de pneumonii severe bacteriemice la adulţii imunocompetenţi. Eficacitatea acestuia scade cu vârsta şi la imunodeprimaţi.

S-a demostrat existenţa unui efect sinergic al vaccinării antigripale şi antipneumococice la pacienţii imunocompetenţi, peste 65 de ani, cu afecţiuni respiratorii cronice. Acest beneficiu constă în scăderea numărului de spitalizări şi a mortalităţii[28].

Indicaţiile vaccinului antipneumococic sunt:

- subiecţi cu vârsta peste 65 de ani, în special cei care trăiesc în azile de bătrâni;
- subiecţi imunocompetenţi cu patologii asociate ce impun spitalizări frecvente (diabet zaharat, BPOC, insuficienţă respiratorie cronică, insuficienţă cardiacă, teren alcoolo-tabagic);
- splenectomizaţi, bolnavi cu drepanocitoză sau sindrom nefrotic;
- bolnavi care au breşe osteomeningee.

Infecţiile recidivante ale căilor aeriene superioare, otitele şi sinuzitele nu reprezintă indicaţii pentru vaccinarea antipneumococică.

Vaccinul este contraindicat înaintea vârstei de 2 ani.

În România există vaccin antipneumococic cu 23 de valenţe antigenice (Pneumo 23).

Bibliografie:

1. Bartlett JC, Breiman FR, Mandell LA. Community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for Management. Clinical Infectious Diseases, 1998; 26: 811-838.

2. Leophonte P. Prise en charge des infections respiratoires basses communautaires. La Presse Medicale, sept. 1998; 27 – suppl nr 4: 5-9.

3. Gehanno P, Leophonte P. Infections des voies respiratoires hautes et basses. Editions PIL 1997, Abbott France – Division Pharmacie; 7-315.

4. Fine MJ et all. Prognosis and outcome of patients with community-acquired pneumonia. JAMA 1995; 274: 134.

5. Gorbach SL, Bartlett JG, Falagas M, Hamer HD. Guidelines for diagnosis and treatment of infectious diseases. 1999; 3-37.

6. APPIT (Association des Professeurs de Pathologie infectieuses et tropicale). Maladies infectieuses – guide de traitement. 6-eme edition 1999; 50-57.

7. Dubreuil L. Place des bacteries anaerobies dans la pathologie respiratoire communautaire. La Presse Medicale, sept 1998; 27 – suppl nr 4; 10-11.

8. Mayaud C. Conduite pratique devant une pneumopathie communautaire. La Presse Medicale, dec 1997; 26 – nr. 40; 1975-1977.

9. Huchon G et al. Management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. Eur Resp R 1998;8:61, 391-426.

10. Fine MJ et al. Prognosis of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Am J Med 1990; 88: (%) 1N-8N.

11. Fine MJ et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 336: 243-250.

12. Niederman MS et al. Guidelines for initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial terapy. American Thoracic Society. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1418-1426.

13. Fine MJ et al. Hospitalization decision in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. Am J Med 1990; 89: 713.

14. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses. Revision de la IV eme Conference de consensus en therapeutique anti-infectieuse de la Societe de pathologie infectieuse de langue francaise (SPILF). Med Mal Infect, sept 2000; vol 30 – nr 9: 566-580.

15. Huchon G et al. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. Eur Respir J 1998; 11: 986-991.

16. Delvallez Rousel. Concept inhibiteur et bacteries des infections respiratoires basses: ce que nous apporte l'epidemiologie. La Presse Medicale, sept 1998; 27 – suppl nr. 4; 59-60.

17. Geslin P. Centre National de Reference des pneumococques: raport d'activite 1997.

18. Communique 1999 du Comite francais de l'antibiograme.

19. Ho PL et al. Emergence of flouroquinolone resistance among multiple resistant strains of Streptococcus pneumoniae in Hong-Kong. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1310-1313.

20. Debernat HD. Rapport du centre de reference des Haemophilus influenzae. Med Mal Inf 1998; 28: 940-946.

21. Quentin C. Bacteries productrices de beta-lactamases et autres bacteries: lesquelles prendre en compte et quant ? Le point de vue du microbiologiste. La Presse Medicale, sept 1998; 27 – suppl nr. 4; 12-13.

22. Wright PW. Pneumonia due to Moraxella catarrhalis. Semin Respir Infect 1989; 4: 40-46.

23. Norrby SR. A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. Scand J Infect Dis 1998; 30: 397-406.

24. Tremolieres F. Trovafloxacina versus high doses amoxicilin (1 g x 3 daily) in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Duis 1998; 17: 447-453.

25. Aubier M.Once-daily sparfloxacin versus high-dosage amoxicillin in the treatment of community-acquired, suspected pneomococcal pneumonia in adults. Clin Infect Dis 1998; 26: 1312-1320.

26. Bedos JP et al. Experience clinique du traitement par l'amoxiciline des pneumonies a pneumocoque de sensibilite diminuee a la peniciline. Med et Mal Infect 1997; 27: 58-67.

27. Piroth L et al. Development of new experimental model of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae pneumonia and amoxicilin treatment by reproducing human pharmacokinetics. Antimicrob agents Chemother 1999; 10: 2484-2492.

28. Nichol KL. The aditive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. Vaccine 1999; 17: 91-93.

29. Donowitz GR, Mandell GL. Acute pneumonia. Chapter 57. In: Mandell GL, Benett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. Fifth edition, 2000; 717-743.

30. Aramă V. Pneumonii acute infecţioase. În: Boli Infecţioase – curs universitar. Vol. 2. Sub redacţia Prof. Dr. M. Chiotan. Ed. Shik 1998; 158-193.

31. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. The Sanford Guide to antimicrobial therapy, 2003.

32. Surveillance de la sensibilite aux antibiotiques des pneumocoques isoles en situation pathogene en France en 1999. Observatoires regionaux du pneumocoque: rapport d'activite 1999; BEH nr 33; 2001: 155-159.

33. Roussel-Devallez M. Evolution of antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae in France from 1995-1999. 4th European Congress of Chemotherapy and Infection. Paris, France, 4-7 mai 2002.

34. Harding I. Prevalence of fluoroquinolone resistance amongst S. pneumoniae isolated in the USA during the winter of 2000-2001. C2-650; 42nd ICAAC, San Diego, USA, 27-30 sept 2002.

35. Blosser RS. Correlations of antimicrobial resistance among S. pneumoniae in the USA (2001-2002): TRUST surveillance. C2-1624; 42nd ICAAC, San Diego, USA, 27-30 sept 2002.

36. Song J. Macrolide and fluoroquinolone resistance among invasive pneumococcal isolates from Asian Countries. C2-1622; 42nd ICAAC, San Diego, USA, 27-30 sept 2002.

37. Cattier B et al. Resistance of clinical S. pneumoniae in France in 2001. 2-1636; 42nd ICAAC, San Diego, USA, 27-30 sept 2002.

38. Felmingham D. Prevalence of antibiotic resistance among European respiratory tract pathogen (1999/2000). C2-685; 41st ICAAC, Chicago, 16-19 dec 2001.

39. Reinert RR. Worldwide surveillance of antibiotic resistance among clinical isolates of S. pneumoniae during 1999/2000. C2-692. 41st ICAAC, Chicago, 16-19 dec 2001.

40. Morrissey I. Molecular characterization of fluoroquinolon-resistant Streptococcus pneumoniae PROTEKT 2000 isolates from Hong-Kong. C2-703. 41st ICAAC, Chicago, 16-19 dec 2001.

41. Weiss K. Increasing resistance of S. pneumoniae to ciprofloxacin in the Quebec, Canada. C2-707. 41st ICAAC, Chicago, 16-19 dec 2001.

42. Bruinsma N. Penicillin non-susceptible S. pneumoniae in Europe (1999-2001): Results from EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System). C2-1621; 42nd ICAAC, San Diego (USA), 27-30 sept 2002.

43. Mensa A. Usefulness of sputum (Sp) according to severity of community acquired pneumonia assessed using PORT-score. L-984. 42nd ICAAC, San Diego (USA), 27-30 sept 2002.

44. Besser RE. Trends in Legionnaires disease, 1980-1998: declining mortality and new patterns of diagnosis. L-873. 41st ICAAC, Chicago, 16-19 dec 2001.

45. Hawksworth AW. Clinical evaluation of two rapid diagnostic tests for influenza. H-1586. 41st ICAAC, Chicago, 16-19 dec 2001.

46. Deborah C. Moxifloxacin: a review of its safety profile based on worldwide clinical trials. Today's therapeutic trends 18 (3): 205-223, 2000.

47. Bergogne-Berezin E. Place de la moxifloxacine en therapeutique des infections respiratoires. Antibiotiques - journal des agents anti-infectieux, 2002; 4: 57-64.

48. Recommandations AFSSAPS 2001: exacerbations de bronchite chronique/sinuzite aigues de l'adulte. MMI nov 2001: vol. 31, suppl. 4.

49. Gilbert ND. The Sanford - Guide antimicrobial therapy, 2003.

50. M. Podani, M. Chiotan, V. Aramă, E. Mitrache, M. Pană. Sensibilitatea la antibiotice a pneumococilor invazivi în Bucureşti, în 1999. Poster la RICAI, Paris, decembrie 2000.

51. Bartlett JG. Pocket book of infectious disease therapy, 2004, 251.

Capitolul 8

PNEUMONIILE NOZOCOMIALE

DEFINIȚIE

Pneumoniile nozocomiale (PN) sunt acele pneumonii care se dezvoltă în timpul unei spitalizări (după minim 48 de ore de la internare, exceptând cazurile aflate deja în incubaţie), inclusiv cele apărute imediat în continuarea unei spitalizări, la scurt timp după externare.

Conform **şcolii medicale americane (CDC)**[69] o PN se defineşte astfel:

- Survine în primele 72 de ore după momentul internării
- Este obiectivată clinic printr-un sindrom de condensare sau radiologic prin apariţia unui infiltrat pulmonar
- Asociază cel puţin unul din următoarele elemente:
  - expectoraţie purulentă
  - izolarea agentului patogen din sânge, aspirat transtraheal, lavaj bronhiolo-alveolar sau biopsie
  - titru crescut de anticorpi specifici
  - dovada histopatologică a pneumoniei.

Conform **şcolii medicale franceze**[70,76] o PN se defineşte astfel: apariţia uneia sau mai multor opacităţi parenchimatoase recente şi evolutive, la care se asociază unul din următoarele criterii diagnostice:

- Identificarea unui/unor agenţi recunoscuţi ca patogeni în secreţiile bronhoalveolare, pragul de pozitivitate fiind:
  - Pentru periajul bronşic protejat: peste 10^3 unităţi formatoare de colonii/ml. Acesta rămâne examenul de referinţă pentru diagnosticul PN.
  - Pentru lavajul bronhiolo-alveolar: peste 10^4 unităţi formatoare de colonii/ml.
  - Pentru aspiratul endotraheal cu cultură cantitativă: peste 10^6 unităţi formatoare de colonii/ml. Aceasta este o metodă alternativă fiabilă.
- O reacţie serologică pozitivă, cu titru semnificativ de anticorpi specifici pentru agenţii patogeni recunoscuţi.
- Prezenţa de antigene solubile de *Legionella pneumophila* în urină.
- Cel puţin unul din următoarele semne:
  - spută purulentă sau secreţii traheale purulente la un bolnav ventilat;
  - temperatură >38,5°C, recent instalată;
  - hemoculturi pozitive cu o bacterie patogenă, în absenţa unui alt focar şi după eliminarea unei infecţii de cateter.

Conform şcolii franceze[76] PN dobândite sub ventilaţie asistată se împart în 4 categorii în funcţie de 2 factori: intervalul dintre momentul spitalizării şi debut; prezenţa sau absenţa unei antibioticoterapii în ultimele 15 zile.

- *PN precoce* (debutate înainte de a 5-a zi de spitalizare) în absenţa unei antibioticoterapii prealabile. Ele sunt de obicei produse de bacterii comensale din flora endogenă a pacientului: *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae,* stafilococul auriu meticilino-sensibil (MS), *E. coli.* Ele apar de obicei la pacienţii cu tulburări de conştienţă sau cu alterarea reflexelor glotic şi al tusei, prin mecanism de aspiraţie. PN precoce pun puţine probleme terapeutice legate de rezistenţa la antibiotice.
- *PN precoce* (debutate înainte de a 5-a zi de spitalizare) cu antibioticoterapie prealabilă. Bacteriile responsabile sunt în majoritatea cazurilor de origine endogenă (pneumococ, *H. influenzae),* dar pot fi şi de spital *(Pseudomonas sp,* stafilococ auriu meticilino-rezistent (MR), *Klebsiella sp, Enterobacter sp, Serratia sp).* Aceste PN pun deseori probleme de rezistenţă la antibiotice.
- *PN tardive* (debutate după a 5-a zi de spitalizare) fără antibioticoterapie prealabilă. Această formă de PN este rareori întâlnită în practică. Bacteriile responsabile fac încă parte din flora comensală a pacientului (pneumococ, *H. influenzae,* stafilococ auriu MS, enterobateriaceae) şi pun puţine probleme de rezistenţă la antibiotice.
- *PN tardive* (debutate după a 5-a zi de spitalizare) cu antibioticoterapie prealabilă Ele sunt produse de germeni de spital, multirezistenţi la antibiotice ca: *Pseudomonas sp, Acinetobacter sp,* stafilococul auriu MR, *Klebsiella sp, Enterobacter sp, Serratia sp.* Principalii factori de risc pentru aceste penumonii sunt: gravitatea bolii de fond şi ventilaţia mecanică prelungită.

Clasificarea şi etiologia PN la pacienţii aflaţi sub ventilaţie mecanică (VM) este prezentată în *tabelul 8.1.*

Tabelul 8.1. *Clasificarea şi etiologia PN la pacienţii aflaţi sub ventilaţie mecanică*[76]

Antibioticoterapie prealabilă	VM < 5 zile NU	VM < 5 zile DA	VM > 5 zile NU	VM > 5 zile DA
Pneumococ	+++	+++	+++	+
H. influenzae	+++	++	+	+
Stafilococ auriu Meti-S	++	+	+++	+
Enterobacteriaceae	+++	+++	+++	++
Stafilococ auriu Meti-R	+	+	+++	+++
Pseudomonas aeruginosa	0	+++	+	+++
Acinetobacter baumannii	0	+	+	++
S. maltophila	0	0	0	+

EPIDEMIOLOGIE

PN împreună cu infecţia urinară reprezintă cele mai comune infecţii nozocomiale. Deşi reprezintă numai 15% din totalitatea infecţiilor nozocomiale, PN antrenează cea mai mare mortalitate[69].

Conform «National Nosocomial Infection Surveillance» din SUA, PN afectează 0,5-1% din totalul pacienţilor spitalizaţi şi 15-20% din pacienţii unităţilor de ATI chirurgicale[1,2].

Se apreciază că 18-60% din pacienţii intubaţi şi ventilaţi mecanic riscă să facă PN cu o rată a mortalităţii cuprinsă între 50-90%[2]. Aceste cifre sunt puse sub semnul întrebării de către Fagon şi colaboratorii[1]. Aceştia au efectuat culturi din aspiratul bronşic recoltat cu ajutorul bronhoscopului cu fibră optică de la pacienţii cu forme tipice de pneumonie nozocomială (febră, spută purulentă şi infiltrat pulmonar recent). Rezultatele arată că numai la 40% din pacienţii cu aceste semne clinice se confirmă bacteriologic diagnosticul de PN. Dubiile asupra acurateţii diagnosticului bacteriologic au fost înlăturate deoarece majoritatea pacienţilor cu rezultate negative au evoluat favorabil în absenţa antibioticoterapiei, iar la bolnavii care au decedat, autopsiile au infirmat pneumonia. Această observaţie este importantă deoarece arată că incidenţa PN este probabil supraestimată, mulţi dintre pacienţii etichetaţi ca PN având probabil alte afecţiuni, cum ar fi infarctul pulmonar.

Pacienţii cu intubaţie traheală şi/sau ventilaţie mecanică au un risc de 6-20 de ori mai mare de a face PN. Pacienţii din serviciile de terapie intensivă medicale sau chirurgicale (ATI) au un risc relativ constant de 1-3% pe zi de a dezvolta o pneumonie asociată ventilaţiei (PAV). Acest risc este mult mai mic la pacienţii neintubaţi şi la cei din unităţile de ATI pediatrice, dar este mai mare la adulţi şi la pacienţii cu arsuri întinse. La bolnavii care dezvoltă PN mortalitatea este de 2-2,5 ori mai mare.

Rata brută a mortalităţii în PN este cuprinsă între 20-71%, dar de cele mai multe ori decesele sunt datorate altor cauze decât infecţia în sine. Una dintre cauze este reprezentată de antibioticoterapia empirică greşit aleasă. Se apreciază că numai 30-50% din mortalitatea prin PN este imputabilă infecţiei în sine[69]. Factorii de risc pentru mortalitate sunt prezentaţi în *tabelul 8.2.*

Tabelul 8.2. Factori asociaţi cu mortalitate crescută în PN

• Patogenii Gram negativi aerobi, în special *Pseudomonas aeruginosa* şi *Acinetobacter sp*
• Severitatea bolii de fond
• Vârsta >60 de ani
• Şocul septic
• Infiltrate pulmonare bilaterale
• Detresa respiratorie
• Boli neoplazice asociate
• Spitalizarea prelungită
• Poziţia aplecată a capului la pacienţii ventilaţi
• Eşecul terapiei antibiotice anterioare

Rata bacteriemiei secundare variază între 4-38%, cu o medie de 11%. Empiemul apare de obicei după instalarea PN. Fiecare episod de PN va prelungi durata spitalizării cu o medie de 7-9 zile, rezultând o creştere a costurilor legate spitalizare.

ETIOPATOGENIE

Incidenţa crescută a infecţiilor pulmonare printre pacienţii spitalizaţi este explicată de următorii factori:

- Bolnavii spitalizaţi reprezintă un grup de pacienţi foarte vulnerabili, în special cei din serviciile de ATI, unde mulţi sunt asistaţi respirator. Intubaţia compromite mecanismele de apărare ale tractului respirator.
- Mulţi pacienţi sunt predispuşi la pneumonii de aspiraţie ca urmare a intubaţiei, clinostatismului prelungit şi a pierderii conştienţei datorate anesteziei.
- Microorganismele care domină etiologia PN sunt bacilii gram negativi (BGN), care ajung în căile aeriene inferioare (CRI) fie prin aspiraţia sucului gastric, fie prin „microaspiraţia" secreţiilor din căile aeriene superioare (CRS). Predominanţa BGN ar putea fi explicată prin tendinţa lor de a coloniza CRS în urma unei suferinţe grave *(tabelul 8.2.)*[3-8]. Această ipoteză a fost studiată prin examinarea bacteriologică a exsudatelor faringiene în vederea identificării în diverse populaţii a purtătorilor asimptomatici de BGN[3]. Persoanele sănătoase, pacienţii cu boli psihice, medicii şi studenţii la medicină au rate de colonizare de 2-3%. La pacienţii cu boli de severitate medie procentul a fost de 30-40%, iar la cei internaţi în servicii de ATI de 60-70%[3]. Aceste studii au fost făcute exclusiv pe indivizi care nu primiseră antibiotice, rata de colonizare fiind deci dictată de alţi factori. Studii ulterioare au arătat că probabilitatea de colonizare cu BGN a CRS pare să se coreleze direct cu severitatea bolii, fiind mare îndeosebi la pacienţii comatoşi, cu retenţie azotată sau insuficienţă pluriorganică. Rata de colonizare cu BGN este mai mică la pacienţii cu diabet zaharat, alcoolism, infecţii ale tractului respirator superior etc *(tabelul 8.2)*. În aceste cazuri, sursa de infecţie este reprezentată de propria floră colonică[9], iar colonizarea pare să reflecte înmulţirea legăturilor între BGN şi celulele epiteliului tractului respirator, lucru ce poate fi demonstrat *in vitro*[10,11]. PN apar de obicei la un pacient vulnerabil prin boli severe, ca urmare a microaspiraţiei bacteriilor colonizatoare din CRS către CRI. O alternativă posibilă este ingerarea în stomac a acestor microorganisme, care ulterior sunt aspirate în CRI. Colonizarea stomacului este posibilă numai în absenţa acidităţii gastrice.

Factori de risc şi modalităţi de infecţie

Tractul respirator este capabil să prevină intrarea microorganismelor patogene în plămâni sau să le distrugă atunci când acestea au reuşit să străbată CRS. Aceste mecanisme de apărare sunt:

- Integritatea, umidificarea şi dimensiunile progresiv scăzânde ale căilor respiratorii.
- Reflexul glotic şi al tusei.
- Clearence-ul mucociliar reprezentat de un sistem de transport al secreţiilor în care sunt înglobate şi microorganismele. Acesta funcţionează dinspre zonele distale ale plămânului către căile aeriene superioare, de unde ele sunt expectorate sau înghiţite.

Microorganismele se lovesc de mucoasă la nivelul bifurcării căilor aeriene, aderă la mucoasă şi sunt îndepărtate atunci când cilii vibratili transportă mucusul spre CRS. Dacă microorganismele au reuşit totuşi să ajungă în parenchimul pulmonar, ele vor fi îndepărtate de către fagocite şi de către imunitatea umorală şi celulară. Pneumoniile apar numai atunci când mecanismele de apărare sunt depăşite, fie datorită aspirării unui inocul masiv, fie datorită virulenţei crescute a microorganismului, fie atunci când aceste mecanisme sunt alterate.

a) ***Aspiraţia secreţiilor orofaringiene*** este cel mai frecvent mod de apariţie a PN. Se apreciază că 45% din persoanele sănătoase aspiră în timpul somnului secreţii orofaringiene. Fenomenul de aspiraţie este mai frecvent la pacienţii care prezintă: tulburări de deglutiţie, abolirea sau diminuarea reflexului glotic şi/sau al tusei, alterarea stării de conştienţă, întârzierea evacuării gastrice.

Intubaţia nazogastrică poate contribui la creşterea colonizării orofaringiene, fie prin asigurarea unor condiţii favorizante pentru migrarea microorganismelor, fie prin producerea unor eroziuni la nivelul mucoasei, la suprafaţa cărora se leagă BGN. Un prim pas esenţial în dezvoltarea PN este aderenţa microorganismelor potenţial patogene la mucoasa bucală. Aceasta este favorizată de bolile grave, atunci când se înregistrează un nivel crescut al proteazelor salivare, care degradează fibronectina de la suprafaţa celulei.

Mulţi pacienţi au o colonizare a CRS cu bacterii patogene. Principalele microorganisme asociate cu PN sunt BGN enterici şi *Staphylococcus aureus*. La persoanele sănătoase nespitalizate, colonizarea orofaringelui cu BGN aerobi este neobişnuită şi de scurtă durată. La pacienţii cu boli de gravitate medie rata portajului creşte la 16%, atingând 57% la pacienţii cu boli foarte grave. La aceştia din urmă, repetarea culturilor duce la o creştere a ratei de portaj până la 75%.

Factorii favorizanţi pentru colonizarea orofaringiană cu BGN sunt prezentaţi în *tabelul 8.3*[3-8].

Au fost identificaţi de asemenea numeroşi factori de risc pentru dezvoltarea PN, în special la pacienţii ventilaţi *(tabelul 8.4.)*. Intubarea endotraheală afectează barierele naturale din CRS. Alterarea clearance-ului mucociliar şi leziunile suprafeţei epiteliale favorizează aderarea microorganismelor la suprafaţa CRI. Sonda endotraheală poate fi acoperită cu o peliculă care conţine microorganisme, aceasta reprezentând o sursă de infecţie.

Rolul stomacului ca rezervor potenţial de germeni patogeni este controversat. Câteva studii au raportat că pacienţii care au dezvoltat PN aveau o floră bacteriană similară în stomac şi trahee. La un număr mic de pacienţi a fost demonstrată colonizarea gastrică înaintea celei respiratorii. Bacteriile se multiplică rapid în prezenţa unui ileus sau a unei alterări a acidităţii gastrice. Antihistaminicele H_2 şi antiacidele au fost identificate ca factori de risc pentru PN, deoarece creează un mediu propice pentru multiplicarea bacteriilor. Unii autori recomandă folosirea sucralfatului în profilaxia ulcerului de stres la pacienţii intubaţi, dar nu a fost demonstrată o scădere semnificativă a incidenţei PN.

Tabelul 8.3. Factorii favorizanţi pentru colonizarea orofaringiană cu BGN

- Severitatea bolii
- Spitalizarea prelungită, în special în servicii ATI
- Vârsta înaintată
- Antibioticoterapia
- Intubaţia orotraheală, nazală sau traheostomia
- Sonda nazogastrică
- Medicamentele anti-acide gastrice
- Intervenţiile chirurgicale majore
- Malnutriţia şi imposibilitatea hidratării per os
- Intoxicaţia cronică alcoolo-tabagică
- Morfinicele şi curarizantele, care inhibă motricitatea digestivă
- Boli bronhopulmonare preexistente
- Uremia
- Neutropenia
- Coma
- Diabetul zaharat
- Infecţiile virale ale CRS

Tabelul 8.4. Factori de risc pentru PN la pacienţii ventilaţi

- Durata ventilării mecanice >6 zile (risc de PN = 40%)
- Bolile bronhopulmonare cronice cu insuficienţă respiratorie cronică subiacentă
- Severitatea bolii de fond
- Vârsta înaintată (>70 ani)
- Traumatismele craniene majore sau prezenţa hipertensiunii intracraniene
- Sedarea profundă (barbiturice)
- Inhibitorii acidităţii gastrice sau alcalinizantele
- Aspiraţia masivă a conţinutului gastric
- Reintubarea sau ieşirea accidentală a sondei
- Intervenţiile chirurgicale pe abdomenul superior sau torace
- Schimbările circuitului ventilator la intervale mai mici de 48 de ore
- Flexia capului
- Sezoanele reci (toamnă şi iarnă)
- Antibioticoterapia anterioară
- Folosirea sondei nazogastrice
- Bronhoscopia
- Şocul
- Intubarea endotraheală în urgenţă după traumatisme
- Ulcerele gastroduodenale de stres cu hemoragie

Aspiraţia la pacienţii ventilaţi mecanic se face de obicei prin afara tubului endotraheal şi mai rar prin lumenul acestuia. Îngrijirea pacienţilor în poziţie semiridicată poate scădea riscul de refulare şi aspiraţie a conţinutului gastric, dar aspiraţia orofaringiană nu este influenţată de această poziţie. Nerespectarea regulilor de igienă de către personalul medical poate conduce la transmiterea infecţiei prin intermediul purtătorilor sănătoşi. Simpla spălare a mâinilor, o practică deseori ignorată de către personalul medical poate reduce riscul de infectare a pacienţilor[65].

b) ***Alte mecanisme patogenice de apariţie a PN***, mai rar întâlnite sunt: inhalarea microorganismelor patogene odată cu aerul inspirat; însămânţarea hematogenă a plămânului în cadrul unor bacteriemii; reactivarea unor infecţii latente (tuberculoza); iatrogen, prin folosirea unor materiale contaminate (umidificatoarele, componentele sistemului de ventilaţie mecanică, spirometrele etc), fapt ce a sugerat profilaxia prin rotaţia mai frecventă a aparaturii în secţiile ATI, dar schimbarea frecventă a circuitelor ventilatoarelor a fost asociată cu creşterea incidenţei PN. Alte surse de germeni patogeni sunt stomacul (aspiraţia gastrică), nasul şi sinusurile paranazale.

Propagarea infecţiei prin contiguitate de la un focar intraabdominal superior către pulmon şi însămânţarea plămânului pe cale hematogenă sunt eventualităţi rar întâlnite în PN.

Agenţii etiologici

În *tabelele 8.5.a şi 8.5.b* este sintetizată etiologia PN[11-20]. Agenţii etiologici cei mai des întâlniţi în PN, care trebuie întotdeauna acoperiţi de antibioticoterapia empirică sunt grupaţi sub numele de «Core organisms». Aceştia sunt: bacilii gram negativi enterici *(Enterobacter sp, E. Coli, Klebsiella sp, Proteus sp, Serratia marcescens), Haemophilus influenzae,* Stafilococul auriu meticilino-rezistent; *Streptococcus pneumoniae*.

Toate studiile arată că ***BGN aerobi*** domină etiologia PN, fiind implicaţi în 50-70% din cazuri. Dintre BGN, mai frecvent implicaţi sunt *P. aeruginosa* (15%), urmat de diverse tulpini de *Enterobacteriaceae.* În unităţile ATI pot apare focare alcătuite din mai multe cazuri de PN, în care cel mai des implicate sunt *Acinetobacter, Serratia, Xanthomonas, Pseudomonas* şi *Enterobacter. P. aeruginosa* este mai frecvent implicat în PN survenite la pacienţii denutriţi, cei aflaţi sub corticoterapie, la cei cu boli cronice pulmonare şi la cei cu ventilaţie mecanică sau traheostomă prelungită. Şcoala medicală franceză apreciază că 30% din PN sunt produse de *Pseudomonas sp,* 10-12% de *Acinetobacter sp.* şi numai 8% de *Klebsiella, Enterobacter* şi *Serratia*[70].

Stafilococcus aureus ocupă locul doi ca frecvenţă după BGN, fiind implicat în 10-20% din totalul PN. *S. epidermidis* este găsit adesea în secreţiile respiratorii, dar nu s-a confirmat potenţialul său patogen pentru plămân şi prin urmare ar trebui ignorat. Atunci când se confirmă etiologia stafilococică este obligatorie testarea sensibilităţii la antibiotice pentru a stabili caracterul meticilino-sensibil (MS) sau meticilino-rezistent (MR). Factorii de risc pentru etiologia stafilococică sunt diabetul zaharat, insuficienţa renală, gripa în antecedentele recente şi traumatismele cranio-cerebrale

recente. Şcoala medicală franceză apreciază că 30% din PN sunt produse de stafilococul auriu şi 10% de stafilococul epidermidis.

L. pneumophyla produce mai des PN la vârstnici şi imunodeprimaţi, corticoterapia fiind un factor favorizant. *Legionella* poate induce focare de PN ca urmare a contaminării reţelei de apă potabilă sau de aer condiţionat. Conform unui studiu multicentric bazat pe necropsierea pacienţilor cu PN letale, *Legionella* a fost responsabilă de aproximativ 4% din totalul PN[21-23].

S. pneumoniae, H. influenzae şi C. pneumoniae sunt implicate în proporţii variabile (5-10%) în etiologia PN.

Bacteriile anaerobe sunt implicate mai ales la pacienţii care aspiră conţinut gastric şi la cei cu intervenţii chirurgicale toraco-abdominale recente. Atunci când sunt cercetate, bacteriile anaerobe sunt găsite într-o treime din cazuri. Se pare că implicarea anaerobilor este subestimată pentru că necesită metode speciale de diagnostic[14]. Anaerobii însoţesc de obicei BGN aerobi sau *S. aureus,* astfel încât rolul lor rămâne neclar. Se apreciază că 30-40% din PN sunt plurimicrobiene.

Virusurile care pot determina PN sunt virusul gripal A, virusurile paragripale şi adenovirusurile.

Tuberculoza determină un număr relativ mic de infecţii nozocomiale, dar reprezintă în mod cert o problemă majoră de sănătate publică[24-26]. Au fost descrise numeroase focare intraspitaliceşti de TBC, sursa de infecţie fiind reprezentată de pacienţii cu TBC pulmonară nediagnosticată. Aceste cazuri sunt de obicei produse de tulpini multirezistente de bacil Koch[24-26]. Pacienţii seropozitivi HIV şi personalul medical sunt populaţii la risc pentru TBC.

Aspergiloza poate apărea în epidemii la pacienţii vulnerabili, cu imunodepresie celulară sau cu neutropenie[27-28].

Tabelul 8.5.a. *Etiologia pneumoniilor nozocomiale*[2,11-20]

BACTERII: 80 - 90%	
Bacili Gram negativi	50 - 70%
Pseudomonas aeruginosa	
Enterobacteriaceae	
Stafilococcus aureus	15 - 30%
Bacterii anaerobe	10 - 30%
Haemophylus influenzae	10 - 20%
Streptococcus pneumoniae	10 - 20%
Legionella	4%
VIRUSURI: 10 - 20%	
Cytomegalovirus	
Influenza	
Virusul sinciţial respirator	
FUNGI: <1%	
Aspergillus	

Tabelul 8.5.b. Etiologia PN în funcţie de momentul debutului

Pneumonii nozocomiale precoce	Pneumonii nozocomiale tardive
BGN enterici - *E. Coli* - *Klebsiella spp* - *Proteus spp* - *Serratia marcescens* *Haemophilus influenzae* Stafilococul auriu meticilino-sensibil *Streptococcus pneumoniae*	*Acinetobacter spp* Stafilococul auriu meticilino-rezistent

DIAGNOSTIC

Conform ***American Thoracic Society***, forma clinică obişnuită de PN este diagnosticată pe baza unui infiltrat pulmonar nou apărut la radiografia toracică în cursul spitalizării, însoţit de dovezi ale infecţiei ca: febră, spută purulentă şi/sau leucocitoză. Diagnosticul diferenţial se face cu insuficienţa cardiacă congestivă, trombembolismul pulmonar, atelectazia, reacţii alergice la medicamente, hemoragia pulmonară, sindromul de detresă respiratorie acută a adultului. Fagon[1] a arătat că la o parte din pacienţii suspectaţi de PN, care prezintă febră, simptome respiratorii şi un infiltrat nou apărut pe radiografia toracică, se infirmă suspiciunea de PN.[29] Datorită ratei crescute a mortalităţii asociate PN netratate, majoritatea pacienţilor trebuie trataţi cu antibiotice.

În majoritatea cazurilor singura probă de diagnostic rapid accesibilă este examenul bacteriologic al secreţiilor respiratorii (spută, aspirat nasofaringian, aspirat prin traheostomă sau pe tub endotraheal, aspirat bronhoscopic). Utilitatea bronhoscopiei în evaluarea de rutină a PN la pacienţii ventilaţi (pneumonie asociată ventilaţiei mecanice) este controversată[30,31].

Conform ***şcolii medicale franceze***, diagnosticul de PN se bazează pe:

- la pacienţii neintubaţi şi neventilaţi, spitalizaţi în servicii de medicină internă sau chirurgie: febră, expectoraţie purulentă, leucocitoză şi un infiltrat radiologic.
- la pacienţii intubaţi şi ventilaţi: semne clinice, radiologice, biologice şi identificarea agentului responsabil.

BGN şi *S. aureus* sunt uşor de identificat prin cultură în secreţiile respiratorii obţinute prin expectoraţia spontană, aspiratul nasotraheal sau pe tub endotraheal. Colorarea Gram a frotiurilor din aceste secreţii va oferi rapid informaţii orientative. Trebuie însă să se acorde mare atenţie rezultatelor culturilor semi-cantitative. Realizarea culturilor din secreţiile respiratorii conferă posibilitatea determinării sensibilităţii la antibiotice a agentului patogen dominant din punct de vedere cantitativ. O problemă importantă o constituie rezultatele fals-pozitive şi mai puţin cele fals-negative, aşadar este nevoie de multă atenţie în alegerea germenului patogen real. Următoarele microorganisme ar trebui ignorate pentru că ele nu au un rol recunoscut în

patologia pulmonară: *S. epidermidis*, alţi bacili Gram pozitivi decât *Nocardia*, alte specii de *Hemophilus* decât *H. influenzae, Micrococcus, Enterococcus*.

Diagnosticul etiologic al PN este dificil, iar rolul metodelor invazive de diagnostic este controversat. În 1987 au fost introduse câteva noi tehnici pentru a rezolva două probleme:

- Protejarea probelor recoltate - în vederea evitării contaminării lor cu bacterii din CRS;
- Folosirea culturilor cantitative pentru a diferenţia infecţia de colonizare.

Criterii de diagnostic clinic

Suspiciunea clinică de PN este sugerată de prezenţa unei combinaţii de 3 semne: febră, secreţii traheobronşice fetide şi leucocitoză. Această combinaţie de semne are sensibilitate crescută în detectarea pneumoniei la un grup de pacienţi preselectaţi pentru suspiciunea de PN, dar nu are aceeaşi eficienţă pentru pacienţii neselectaţi. Studiile în care s-a cerut prezenţa obligatorie a celor trei semne, alături de existenţa unui infiltrat pulmonar nou sau progresiv au arătat că specificitatea pentru diagnosticul de PN scade sub 50%, procent care este inacceptabil clinic.

Criterii de diagnostic radiologic

Modificările radiologice obişnuite sunt infiltratele pulmonare noi sau agravate, cu bronhogramă aerică. Sensibilitatea modificărilor radiologice variază între 50-78% pentru infiltratele noi sau agravate şi între 58-83% pentru bronhograma aerică. Sensibilitatea radiografiei toracice este nesatisfăcătoare, existând o reproductibilitate minimă între două interpretări diferite. Aceste observaţii sugerează că o combinaţie de criterii clinice şi modificări radiologice reprezintă o probă eficientă de screening pentru decelarea PN, dar pentru confirmarea diagnosticului este nevoie de investigaţii specifice. Multe afecţiuni neinfecţioase pot produce infiltrat pulmonar şi febră, printre care: insuficienţa cardiacă congestivă, atelectazia pulmonară, sindromul de detresă respiratorie a adultului, alergiile medicamentoase, emboliile pulmonare etc.

Metode de diagnostic etiologic

a) *Hemocultura şi toracocenteza* cu examinarea lichidului pleural trebuie efectuate de rutină atunci când suspectăm o PN. Recoltările trebuie efectuate înainte de instituirea antibioticoterapiei. Hemoculturile sunt pozitive la 8-20% din pacienţii cu PN. La aproximativ jumătate din pacienţii cu PN severă şi hemoculturi pozitive există şi alte surse de infecţie pe lângă plămân. BGN sunt cei mai frecvent izolaţi. Bacteriemia este deseori însoţită de sindrom septic.

b) *Testele serologice* pentru *Mycoplasma pneumonie, Chlamydia pneumoniae* şi *Legionella* oferă rezultate tardive (săptămâni), ceea ce face să nu fie foarte utile clinicianului în stabilirea unui diagnostic şi tratament precoce.

c) *Examinarea bacteriologică a aspiratului endotraheal* este cea mai simplă metodă neinvazivă de diagnostic la pacienţii ventilaţi mecanic. Aceasta are avantajul că se poate practica rapid la patul bolnavului, nu necesită o pregătire specială şi oferă rezultate rapide. De obicei pe frotiurile colorate Gram se va identifica bacteria care reprezintă agentul patogen al PN. Examinarea bacteriologică a aspiratului endotraheal oferă rezultate similare cu examinarea secreţiilor respiratorii extrase prin metode invazive, ceea ce sugerează o sensibilitate ridicată. Culturile sterile din aspiratul endotraheal fac improbabil diagnosticul de PN. Rezultatele culturilor cantitative din aspiratul endotraheal variază în funcţie de încărcarea bacteriană, durata ventilaţiei şi administrarea anterioară de antibiotice. Sensibilitatea aspiratului endotraheal variază între 38-100% (în medie 80%), pe când specificitatea variază între 14-100% (în medie 80%). Prezenţa anticorpilor la suprafaţa bacteriei şi prezenţa fibrelor de elastină (mărturie a leziunilor parenchimatoase pulmonare) nu sunt nici sensibile şi nici specifice pentru diagnosticul de PN.

d) *Tehnici invazive de recoltare a secreţiilor bronhioloalveolare*

Bronhoscopia efectuată cu bronhoscopul flexibil cu fibre optice permite recoltarea de probe direct din tractul respirator inferior. Însă, bronhoscopul însuşi poate contamina probele cu bacterii din CRS. Recoltarea probelor se face de obicei din CRI, acolo unde contaminarea este mai puţin probabilă.

- Lavajul bronhoalveolar (LBA) implică instilaţii secvenţiale şi aspirarea unui volum mare de soluţie salină prin orificiul distal al bronhoscopului, în timp ce acesta este blocat în căile aeriene periferice. Atunci când în subsegmentul pulmonar este introdus un volum standard de lichid salin (120 ml), mostra de LAB este reprezentativă pentru aproximativ un milion de alveole. Materialul recoltat este examinat microscopic pentru a detecta celulele inflamatorii, microorganismele intracelulare şi procentul de celule epiteliale scuamoase. Acestea din urmă semnifică contaminarea cu secreţii din CRS, în timp ce prezenţa microorganismelor intracelulare în procent > 2% din celulele fagocitare indică cu certitudine o infecţie bacteriană. Prezenţa bacteriilor în concentraţie de 10^4 unităţi formatoare de colonii/ml este considerată suficientă pentru a confirma diagnosticul de pneumonie şi pentru a identifica agentul patogen responsabil. LBA permite efectuarea culturilor cantitative, iar sensibilitatea LBA variază între 42-93%, cu o medie de 73%. Această mare variabilitate a sensibilităţii depinde de tratamentul antibiotic anterior, de lotul de bolnavi studiaţi şi de testul de referinţă folosit. Terapia antibiotică anterioară scade semnificativ sensibilitatea testului. Concordanţa cu PBP este de 90%.
- *Periajul bronşic protejat (PBP)* evită contaminarea cu flora orofaringiană şi permite o prelevare dirijată din bronhiile de rangul 4 şi 5. PBP implică un sistem prevăzut cu o perie, două catetere cu canule telescopice şi obturate distal cu dopuri de parafină. Bronhoscopul se inseră în segmentul periferic, iar cateterul avansează prin vârful bronhoscopului. Canula din interior este împinsă pentru a scoate dopul de parafină şi apoi se recoltează secreţia purulentă. Peria este retrasă în canula internă, iar aceasta este retrasă în canula externă. Odată bronhoscopul scos, peria poate fi împinsă, tăiată cu o foarfecă sterilă şi plasată în 1 ml de lichid salin steril. Sunt realizate culturile cantitative, iar prezenţa

microorganismelor în concentraţie de 10^3 unităţi formatoare de colonii/ml este considerată suficintă pentru a confirma diagnosticul de pneumonie şi pentru a identifica agentul patogen cauzal.

Sensibilitatea pentru PBP variază între 33-100% (cu o medie de 67%), iar specificitatea variază între 50-100% (cu o medie de 95%). PBP pare să fie mai mult specific decât sensibil în diagnosticul PN. Una din dificultăţile asociate tehnicilor cantitative invazive este reproductibilitatea testului, mai ales în cazurile de diagnostic incert. Proprietăţile testului variază odată cu punctele de reper alese, iar unele studii au arătat că rezultatele diferă atunci când sunt obţinute mostre multiple. Şcoala franceză apreciază că PBP este examenul de referinţă pentru diagnosticul PN la pacienţii ventilaţi. Efectuarea concomitentă a PBP şi a LBA ridică sensibilitatea şi specificitatea la peste 95%[70]. LBA permite un examen bacteriologic direct de bună calitate şi este foarte util pentru alegerea antibioticoterapiei. Atunci când nu se poate efectua PBP sau LBA, aspiratul endotraheal urmat de efectuarea de culturi cantitative reprezintă o alternativă fiabilă[70].

➢ *Tehnici noi de prelevare a secreţiilor bronhoalveolare*

Datorită acestor inconveniente dar şi a potenţialelor efecte adverse ale metodelor de diagnostic ce necesită bronhoscopul cu fibră optică, au fost perfecţionate tehnici noi:

- *Blinded bronchial sampling* (BBS) care necesită blocarea „în orb" a cateterului în bronhia distală şi apoi aspirarea secreţiilor fără a folosi lichid instilat.

- *Mini-LBA* care implică introducerea a 50 cm de cateter obturat, cu instilarea a 20-150 ml lichid de lavaj. În unele cazuri este folosit un cateter neprotejat.

- *Blinded protected specimen brush* (BPSB) încorporează o perie sterilă care este protejată de contaminare.

Nici una din aceste tehnici nu a fost însă standardizată.

Sensibilitatea BBS variază între 74-97%, cea a mini-LBA între 63-100%, iar cea a BPSB între 58-86%. Specificitatea variază între 74-100% pentru BBS, între 66-96% pentru mini-LBA şi între 71-100% pentru BPSB. În general, aceste variaţii sunt similare cu cele raportate pentru LBA şi PBP. Efectele adverse pentru tehnicile „în orb" par a fi minime, fiind similare cu cele întâlnite la bronhoscopul cu fibre optice.

Câteva studii comparative au indicat că antibioticoterapia ţintită în funcţie rezultatele bacteriologice bazate pe tehnici invazive a condus la schimbarea mai frecventă a antibioticului, fără a avea însă impact asupra mortalităţii, în comparaţie cu tratamentul empiric sau cu antibioticoterapia bazată pe rezultatele bacteriologice din aspiratul endotraheal. Pe de altă parte, temporizarea tratamentului cu antibiotice până la confirmarea diagnosticului prin tehnici invazive, nu este asociată cu creşterea recurenţelor de PN şi nici cu creşterea mortalităţii.

Decizia finală în vederea utilizării tehnicilor invazive aparţine medicului curant şi se bazează pe criterii clinice şi pe rezultatele testelor bacteriologice prin tehnici neinvazive.

TRATAMENT

Tratamentul optim ar trebui să fie ţintit etiologic. Aceasta presupune identificarea agentului patogen în culturile efectuate din fluide umane necontaminate (lichid pleural, hemocultură) sau în culturi cantitative efectuate din aspiratul bronşic extras fie prin bronhoscopie, fie pe tub endotraheal, fie pe traheostomă. Mai puţin caracteristice, dar uneori utile sunt culturile efectuate din secreţiile obţinute prin alte mijloace, mai ales dacă bacteria presupusă a fi agent patogen predomină net în culturi şi pe frotiurile colorate Gram.

Având în vedere gravitatea PN, antibioticoterapia trebuie însă instituită precoce pe criterii de probabilitate, fără a aştepta rezultatele determinărilor bacteriologice. Dificultatea constă în faptul că etiologia PN este variată şi trebuie acoperit un spectru bacterian cât mai larg.

1. STRATEGIA AMERICANĂ DE ANTIBIOTICOTERAPIE ÎN PN

În *tabelul 8.6.* sunt centralizate recomandările American Thoracic Society pentru tratamentul empiric al PN[20]. Ele se bazează pe următoarele criterii: severitatea pneumoniei, prezenţa factorilor de risc şi debutul bolii raportat la momentul spitalizării.

În funcţie de intervalul scurs între spitalizare şi debutul PN şi în funcţie de prezenţa sau absenţa factorilor de risc se diferenţiază 2 tipuri de PN, care necesită abordări terapeutice diferite.

PN precoce apar în primele 5 zile de spitalizare, de obicei nu se însoţesc de factori de risc şi au o evoluţie mai puţin severă. La aceşti pacienţi se recomandă monoterapie fie cu o cefalosporină de generaţia a II-a sau a III-a (non-antipiocianic), fie o betalactamină asociată cu un inhibitor de batalactamază, fie o fluoroquinolonă.

PN tardive apar după primele 5 zile de spitalizare, se asociază cu factori de risc importanţi (boli subiacente severe), au evoluţie mai severă *(tabelul 8.7.)* şi necesită instituirea rapidă a unei antibioticoterapii empirice asociate, care să includă obligatoriu un antibiotic anti-piocianic. Asocierea vancomicinei nu este obligatorie, ea fiind recomadată atunci că se suspicionează implicarea unui stafilococ de spital multirezistent la antibiotice.

Factorii de risc specifici care pot influenţa aceste modificări sunt prezentaţi în *tabelul 8.6.*

După unii autori, recomandările American Thoracic Society au 2 neajunsuri:

a) Acordă o importanţă prea mare tratamentului empiric.

b) Pattern-urile bacteriologice propuse pentru PN precoce şi tardive pot conduce la decizii terapeutice greşite. Deseori nu este nevoie de terapii empirice deoarece coloraţia Gram din secreţiile respiratorii poate sugera agentul patogen, iar culturile pot certifica rezultatele frotiurilor, asigurând alegerea antibioticului potrivit. Aceasta se întâmplă mai ales pentru secreţiile respiratorii obţinute direct din căile aeriene joase prin bronhoscopie, aspiraţie pe tub endotraheal sau aspirat prin traheostomă.

Tabelul 8.6. *Recomandările American Thoracic Society pentru terapia pneumoniilor nozocomiale*[20]

	Agenți etiologici probabili *"CORE ORGANISM"*	**Antibiotice recomandate** *«CORE ANTIBIOTICS»*
1. **PN de gravitate ușoară sau** medie, **debutate în orice moment** al spitalizării, **la pacienți fără** factori de risc	BGN enterici: - *Enterobacter sp* - *E. coli* - *Klebsiella sp* - *Proteus sp*	Cefalosporine gen II sau III non-antipseudomonas: cefuroxima, cefamandola, ceftriaxona, cefotaxima Cefalosporine gen IV: cefepima
2. **PN severe debutate precoce, la pacienți fără factori de risc.**	- *Serratia marcescens* *Haemophilus influenzae* Stafilococ auriu meticilino-rezistent *Streptococcus pneumoniae*	Beta-lactamina + Inhibitor de beta-lactamază: ampicilină/sulbactam *(Unasyn)*, ticarcilina/clavulanat *(Timentin)*, piperacilina/tazobactam *(Tazocin)* La pacienții alergici la beta-lactamine: - Fluoroquinolone (ciprofloxacină – în absența pneumococului) - Combinația Clindamicina/azithromicin
PN de gravitate medie sau ușoară, debutate în orice moment al spitalizării, la pacienți cu factori de risc	« ***CORE ORGANISM*** » + ● ***Anaerobi*** (Factori de risc: intervenții chirurgicale abdominale sau toracice, aspirație, spută fetidă) ● ***Stafilococul auriu*** (Factori de risc: diabetul zaharat, coma, toxicomania iv, traumatismele craniocerebrale recente, insuficiența renală, gripa în antecedentele recente) ● ***Legionella*** (Factori de risc: focar de mai multe cazuri, corticoterapia) ● ***Pseudomonas aeruginosa*** (Factori de risc: spitalizare prelungită în secții de ATI, corticoterapia, antibioticoterapia anterioară, bronșiectazii, mucoviscidoza, SIDA, neutropenia, malnutriția)	*«CORE ANTIBIOTICS»* + ● Clindamicina sau Beta-lactamina/inhibitor de β-lactamază ● ± Vancomicina (pt. stafilococul meti-rezistent) ● Macrolide + Rifampicina ● Schemele de la PN severe

Tabelul 8.6. *(Contiuare)*

	Agenți etiologici probabili	Antibiotice recomandate
3. PN severe debutate precoce, la pacienți cu factori de risc	*«CORE ORGANISM» +* *Pseudomonas aeruginosa* *Acinetobacter sp*	Aminoglicozide (gentamicina, tobramicina, amikacina) sau ciprofloxacina în asociere cu una din următoarele: - beta-lactamina anti-pseudomonas: ceftazidima, cefoperazona, cefepima, piperacilina, ticarcilina, mezlocilina - imipenem (Tienam) sau meropenem (Meronem) - aztreonam (numai pentru gram negativi) - beta-lactamina + inhibitor de betalactamaza: ticarcilina/clavulanat *(Timentin)*, piperacilina/ tazobactam *(Tazocin)*
4. PN severe debutate tardiv la pacienți cu sau fără factori de risc	Suspiciune de Stafilococ meti-rezistent	± Vancomicină

Tabelul 8.7. Definiţia pneumoniei nozocomiale severe[20]

Necesită transfer într-o unitate ATI
Insuficienţă respiratorie: Necesită ventilaţie mecanică sau nevoia de O_2 este mai mare de 35% pentru a menţine saturaţia în O_2 peste 90%.
Leziuni radiologice rapid progresive: implicarea mai multor lobi, formarea de cavităţi.
Semne de sepsis sever: Hipotensiune (sistolică < 90 mmHg sau diastolică < 60 mmHg) Necesitatea unui tratament vasopresor > 4 ore Oligurie cu debit urinar < 20 ml/oră Insuficienţă renală acută care necesită dializă.

Din punct de vedere al agenţilor etiologici, doi patogeni se asociază cu mortalitate ridicată: *P. aeruginosa şi Acinetobacter*[32,33]. Pentru *P. aeruginosa* se recomandă o combinaţie de antibiotice, de cele mai multe ori o betalactamină plus un aminoglicozid sau ciprofloxacin. Pentru alte bacterii, este mai puţin clară necesitatea asocierii de antibiotice. Unii autori recomndă pentru *Legionella* combinaţia rifampicină cu un macrolid sau fluoroquinolonă[34]. Pentru *S. aureus*, la betalactamină sau vancomicină se poate asocia gentamicină sau rifampicină.

Decizia de a utiliza sau nu o asociere de antibiotice depinde de mai mulţi factori. Unii ţin de virulenţa agentului etiologic *(P. aeruginosa, Acinetobacter)*, alţii ţin de antibiotic (unele antibiotice în monoterapie induc emergenţa de tulpini rezistente), alţii ţin de gravitatea infecţiei (disfuncţii de organ, şoc septic), iar alţii de teren (abces pulmonar, corpi străini, imunodepresie, patologii subiacente). Eşecul monoterapiei reprezintă de asemenea o indicaţie pentru utilizarea unor asocieri de antibiotice.

Avantajele incontestabile ale monoterapiei sunt: costul mai mic, absenţa interacţiunilor medicamentoase, absenţa competiţiei pe situsurile de eliminare, reducerea frecvenţei efectelor secundare şi eficacitatea dovedită prin studii randomizate. Principalele avantaje ale biterapiei sunt lărgirea spectrului antibacterian, accelerarea vitezei de bactericidie şi prevenirea selectării de tulpini rezistente.

Pentru a asigura o activitate antibacteriană maximă într-o infecţie cu o rată mare a mortalităţii, trebuie folosite doze mari de antibiotice. Teoretic, toţi agenţii antimicrobieni folosiţi pentru infecţiile sistemice penetrează bine în plămân, doar aminoglicozidele au unele neajunsuri: dozele terapeutice uzuale sunt apropiate de cele toxice, penetrarea în secreţiile respiratorii este mediocră (10-45% din nivelul seric), activitatea antibacteriană scade de 8 ori din cauza pH-ul acid al plămânului[20]. Pentru aminoglicozide se recomandă monitorizarea nivelului seric la 1 oră după administrare. Pentru tobramicină şi gentamicină trebuie obţinut un vârf de >5 mcg/ml, iar pentru amikacină de ≥20 mcg/ml[35]. Aminoglicozidele pot fi administrate în doză unică zilnică (tobramicină şi gentamicină 5-6 mg/kg/zi; amikacină 20 mg/kg/zi).

CDC a revizuit în 2003 *(The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy - 2004)*[77] făcând următoarele recomandări:

1. Pentru PN asociate sau nu ventilaţiei mecanice, la pacienţi non-neutropenici

Antibioticoterapia de primă intenţie cuprinde mai multe alternative:

- de primă intenţie:
  - Imipenem (Tienam) i.v., 0,5 g la 6 ore sau Meropenem (Meronem) i.v., 1 g la 8 ore asociate atunci când se suspectează *Legionella pneumophila* sau bioterorism cu fluoquinolone antipneumococice (gatifloxacină, levofloxacină, moxifloxacină)
- alternative:
  - cefepimă sau Piperacilină/Tazobactam plus tobramicină.

Dacă se suspectează *Legionella pneumophila* sau bioterorism se recomandă asocierea de fluoroquinolone antipneumococice.

Penicilinele antipiocianic şi dozele recomandate sunt:
- Ticarcilină/acid clavulanic (Timentin) i.v. 3,1 g la 4 ore
- Piperacilină/tazobactam (Tazocin) i.v. 3,375 g la 4 ore

Cefalosporinele de generaţia a 3-a antipiocianic şi dozele recomandate sunt: ceftazidima (Fortum) i.v. 2 g la 8 ore

Cefalosporinele de generaţia a 4-a şi dozele recomandate sunt:
- Cefpiroma (Cefrom) i.v. 2 g la 12 ore
- Cefepima (Axepim) i.v. 2 g la 12 ore

Aminoglicozidele antipiocianic şi dozele recomandate sunt: tobramicina i.v. 5 mg/kg x 1/zi.

Fluoroquinolonele antipneumococice şi dozele recomandate sunt:
- Gatifloxacină i.v./p.o.: 400 mg/zi
- Levofloxacină i.v./p.o.: 500 mg/zi
- Trovafloxacină i.v.: 300 mg/zi
- Moxifloxacină i.v./p.o.: 400 mg/zi

2. Pentru PN la neutropenici (sub 500/mm^3)

La schemele citate la non-neutropenici se adaugă vancomicina atunci când se supectează că PN are ca punct de plecare un cateter venos sau atunci când pacientul are factori de risc pentru infecţie cu pneumococ rezistent la penicilină. Se adaugă amfotericina B atunci când febra persistă după 3 zile de antibioticoterapie asociată corectă. O alternativă la vancomicină este Linezolidul (Zyvoxid), i.v. 600 mg x 2/zi.

2. STRATEGIA FRANCEZĂ DE ANTIBIOTICOTERAPIE ÎN PN

Şcoala medicală franceză[70,76] propune pentru PN o strategie terapeutică similară cu cea a American Thoracic Society. Alegerea antibioticului ţine seama de intervalul scurs de la momentul internării, de agentul etiologic suspectat, de teren, de antibioticoterapia anterioară şi de ecologia specifică serviciului respectiv.

Şcoala franceză propune identificarea câtorva factori de risc etiologic, care permit o mai bună orientare a antibioticoterapiei iniţiale empirice:

- coma: stafilococ auriu
- imunodepresia şi corticoterapia: *Legionella pneumophila*
- BPOC, ventilaţia asistată peste 8 zile, antibioticoterapia prealabilă cu spectru larg: piocianic
- neurochirurgia, traumatismele craniene, pneumonia de inhalaţie, antibioticoterapia prealabilă cu spectru larg: *A. baumanni*
- alterarea conştienţei: anaerobi

Pentru *PN precoce fără antibioticoterapie prealabilă* se poate recomanda monoterapie cu o betalactamină (cefalosporină de generaţia a 3-a sau amoxicilină-clavulanic)

Pentru *PN tardive fără antibioticoterapie prealabilă sau în caz de antibioticoterapie prealabilă indiferent de intervalul de timp după care a survenit PN* se recomandă biterapie pentru a evita selectarea de tulpini bacteriene rezistente:

- Când se suspectează un BGN se recomandă asocierea de: piperacilină/tazobactam (Tazocin) sau ticarcilină/acid clavulanic (Timentin) sau ceftazidimă (Fortum) sau cefepimă (Axepim) sau cefpiromă (Cefrom) sau aztreonam (Azactam) sau imipenem (Tienam) + aminoglicozid (amikacină sau isepamicină) sau ciprofloxacină.
- Când se suspectează un coc gram pozitiv se recomandă un glicopeptid (vancomicină sau teicoplanină) asociat cu un aminoglicozid (gentamicină). O alternativă la glicopeptide ar putea fi dalopristin-quinupristin (Synergid) şi linezolidul (Zyvoxid).
- Triterapia este necesară în cazul PN severe cu risc vital imediat. Se utilizează asocieri de antibiotice care să acopere bacilii gram negativi şi stafilococul: o betalactamină din cele menţionate mai sus asociată cu un aminoglicozid (amikacină sau isepamicină) şi cu un glicopeptid (vancomicină, teicoplamina). După obţinerea rezultatelor bacteriologice (48 de ore) se face o reevaluare a antibioticoterapiei, putându-se trece la triterapie la biterapie sau de la un spectru antibacterian larg la unul îngust.

Durata antibioterapiei în PN trebuie să fie de 10-14 zile. Aminoglicozidul poate fi întrerupt după 4-5 zile de tratament cu excepţia cazurilor în care există risc major de selectare a unor tulpini rezistente, precum şi atunci când s-au izolat bacterii dificil de eradicat *(Pseudomonas sp, Klebsiella sp, Enterobacter, Serratia sp, Acinetobacter sp,* stafilococ). Durata tratamentului creşte la 2-3 săptămâni atunci când PN este multilobară, necrotică sau atunci când este produsă de *P. aeruginosa* sau *A. baumanni.*

Dintre antibioticele recent intrate pe lista celor recomandate în PN trebuie menţionat linezolidul, care a fost avizat pentru această indicaţie atât în Europa, cât şi în SUA.

Linezolidul (Zyvoxid), lansat recent de compania Pfizer este primul reprezentant al unei noi familii de antibiotice (oxazolidinone).

Spectrul antibacterian al linezolidului cuprinde exclusiv bacterii gram pozitive[74,75]:

- bacteriile gram pozitive aerobe: *Enterococcus faecalis* şi *faecium* (inclusiv tulpinile rezistente la vancomicină), stafilococul auriu (inclusiv tulpinile MR şi pe cele cu sensibilitate intermediară la vancomicină), *Streptococcus agalactiae,* pneumococul (inclusiv tulpinile rezistente la penicilină şi macrolide), streptococul grup A, C şi G
- bacterii gram pozitive anaerobe: *Clostridium perfringens, Peptostreptococcus anaerobius.*

Linezolidul este total inactiv asupra *H. influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria sp, Enterobacteriaceae, Pseudomonas sp.*

Riscul de rezistenţa bacteriană la Linezolid este deocamdată foarte mic. Având un mecanism de acţiune aparte, linezolidul nu are rezistenţă încrucişată cu alte antibiotice.

Forma de administrare orală are o biodisponibilitate apropiată de 100%. Linezolidul difuzează bine în ţesutul pulmonar. Eliminarea este predominant urinară. Timpul de înjumătăţire plasmatică este de 5-7 ore.

Linezolidul are actualmente următoarele indicaţii: pneumonii nozocomiale, pneumonii comunitare şi infecţii complicate ale pielii şi ţesuturilor moi, cu condiţia ca acestea să fie produse de bacterii gram pozitive sensibile.

Eficienţa şi toleranţa linezolidului în PN a fost evaluată comparativ cu vancomicina într-un studiu multicentric randomizat, dublu-orb[73]. Au fost incluşi în studiu 396 pacienţi, dintre care 227 erau sub ventilaţie artificială. Aceştia au primit fie Linezolid 600 mg i.v. la 12 ore (n = 203), fie vancomicină 1 g i.v. la 12 ore (n = 193). S-a asociat aztreonam 1-2 g la 8 ore atunci când s-a suspectat sau confirmat asocierea unui bacil gram negativ.

Procentul de vindecare clinică şi bacteriologică a fost similar pentru cele două grupuri de pacienţi (67,9% pentru linezolid şi 71,8% pentru vancomicină, p = 0,69).

Procentul de pacienţi la care s-au raportat efecte adverse a fost similar între cele 2 grupuri. În grupul linezolid efectele adverse cel mai des raportate au fost: diaree (4,4%) şi creşterea enzimelor hepatice (1%).

Linezolidul nu necesită ajustarea dozelor la vârstnici sau la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică uşoară sau medie.

Contraindicaţiile linezolidului sunt: sarcina, lactaţia, copiii sub vârsta de 18 ani, sensibilizare cunoscută la linezolid, bolnavi aflaţi sub tratament cu IMAO.

Linezolidul este recomandat în monoterapie, neexistând deocamdată suficiente date asupra asocierilor cu alte antibiotice.

Posologia recomandată pentru pneumoniile nozocomiale şi comunitare este: 600 mg x 2/zi, timp de 10-14 zile. În funcţie de evoluţia clinică, tratamentul poate fi prelungit până la 28 de zile. Se recomandă iniţierea terapiei cu forma de administrare i.v., care poate fi înlocuită ulterior, în funcţie de evoluţia clinică cu forma p.o., fără a fi necesară o ajustare a dozelor.

PROFILAXIE

1. Strategia americană de profilaxie a PN

Riscul de PN în unităţile ATI medicale şi chirurgicale poate fi redus prin aplicarea următoarelor recomandări (conform *American Thoracic Society)*, care sunt centralizate în *tabelul 8.8*[20].

Tabelul 8.8. *Prevenţia pneumoniei nozocomiale*[20]

RECOMANDATE
Poziţia semiridicată pentru a reduce riscul de aspiraţie
Spălarea mâinilor şi purtarea de măşti de către personalul medical la fiecare contact cu bolnavul
UTILE
Folosirea sucralfatului în locul antiacidelor pentru a menţine „bariera gastrică“
EXPERIMENTALE
Aspiraţia continuă a secreţiilor subglotice la pacienţii ventilaţi
CONTRAINDICATE
Decontaminarea selectivă a tractului gastrointestinal
Antibioticoterapia locală (instilaţii intratraheale sau administrarea în aerosoli)

Cele mai importante recomandări bazate pe analiza critică a datelor disponibile sunt: folosirea poziţiei semiridicate pentru a reduce riscul de aspiraţie şi spălarea mâinilor după fiecare pacient tratat, pentru a preveni transmiterea agenţilor patogeni[36].

Grija pentru poziţia pacienţilor se bazează pe studii care demonstrează un risc substanţial de deplasare a unor substanţe din stomac spre căile aeriene joase, risc asociat cu clinostatismul, comparativ cu ortostatismul sau poziţia semiridicată[36]. Se presupune că acesta este mecanismul fiziopatologic în majoritatea cazurilor de PN, mai ales în unităţile ATI, prin aspiraţia bacteriilor din căile aeriene superioare sau din stomac.

A doua recomandare importantă este reprezentată de respectarea de către personalul medical a regulilor de igienă la contactul cu bolnavii: spălarea mâinilor şi purtarea de măşti. Aceasta este politica standard pentru controlul infecţiei în majoritatea spitalelor, putând exista însă unele particularităţi. De exemplu, *N. meningitidis* este transmisă mai ales atunci când se găseşte în secreţiile respiratorii, deşi doar tipul Y este implicat în etiologia pneumoniilor. Rezistenţa la penicilină a *S. pneumoniae* va fi confirmată după primele 48 de ore, motiv pentru care se impun măsuri de precauţie prin izolarea pacienţilor proveniţi din zone cu rezistenţă înaltă, la care se suspectează o pneumonie pneumococică. Bacilii gram negativi multirezistenţi sunt în general definiţi prin rezistenţa la aminoglicozide şi betalactamine. Majoritatea sunt sensibili la fluoroquinolone şi imipenem. O excepţie o reprezintă *X. maltophilia,* care deseori este sensibilă numai la cotrimoxazol.

În unităţile ATI se utilizează frecvent măsuri de profilaxie a ulceraţiile gastrice peptice. Neutralizarea acidităţii gastrice înlătură „bariera gastrică", mecanism de apărare ce previne colonizarea stomacului cu diverse bacterii, inclusiv cu bacterii gram negative. Astfel, sucralfatul este considerat un bun înlocuitor al antiacidelor şi al antihistaminicelor H_2, iar studiile comparative efectuate până acum arată că el scade frecvenţa PN[37].

Un procedeu nou este aspiraţia continuă a secreţiilor subglotice la pacienţii ventilaţi mecanic.[38] Experienţa este limitată, dar rapoartele preliminare sugerează că acesta ar fi un alt mecanism eficient în prevenţia pneumoniilor de aspiraţie.

Decontaminarea selectivă a fost o metodă larg utilizată în scopul întreruperii colonizării faringelui cu BGN proveniţi din colon. Scopul decontaminării selective este eliminarea sau reducerea BGN din tractul gastrointestinal, prin administrarea per os de antibiotice active pe aceste microorganisme: polimixina, aminoglicozide, cotrimoxazol, fluoroquinolone şi aztreonam[39]. Aceste antibiotice trebuie să menajeze flora anaerobă din colon. Unii autori recomandă asocierea amfotericinei B, iar alţi autori recomandă cefalosporine sau imipenem, administrate oral sau sistemic. Rezultatele a 12 trialuri controlate în care au fost incluşi peste 4.000 de pacienţi arată că decontaminarea selectivă reduce semnificativ frecvenţa PN în unităţile ATI, fără a influenţa însă rata mortalităţii[40]. Dezavantajele acestei metode profilactice sunt: ineficienţa asupra ratei mortalităţii; costurile ridicate; selectarea de tulpini bacteriene rezistente la antibiotice. Din aceste motive, actualmente, decontaminarea selectivă este contraindicată.

A fost evaluată şi aplicarea în CRI de antibiotice topice prin traheostomă, pe tub endotraheal sau prin aerosoli. Au fost folosite în special polimixina şi aminoglicozidele. Cea mai vastă experienţă a fost raportată de Feely şi colaboratorii acestuia, care au folosit polimixina în scopul prevenirii PN cu *P. aeruginosa.* Acest studiu a arătat o scădere a frecvenţei pneumoniei cu *Pseudomonas,* fără a influenţa însă rata mortalităţii. S-a raportat însă un număr mare de infecţii cu tulpini rezistente de *Proteus.* În urma

acesti studiu, antibioticele locale nu mai sunt recomandate. Excepţia o constituie pacienţii cu mucoviscidoză, la care această metodă profilactică are beneficii dovedite.

2. Strategia franceză de profilaxie a PN

Recomandările şcolii medicale franceze pentru profilaxia PN sunt similare cu cele ale *American Thoracic Society* şi sunt rezumate în *tabelul 8.9*[70].

Tabelul 8.9. *Profilaxia pneumoniilor nozocomiale*[70,76]

1. Pacienţi din secţiile de ATI, expuşi riscului de contaminare exogenă	Spălarea mâinilor personalului după fiecare contact cu bolnavul Purtarea de mănuşi pentru îngrijirea pacienţilor ventilaţi, mai ales în cursul aspirării secreţiilor bronşice/orofaringiene Utilizarea de apă sterilă pentru aerosoli, umidificatoare şi oxigenoterapie Curăţarea şi decontaminarea zilnică a rezervoarelor umidificatoarelor Sterilizarea circuitelor de ventilaţie între 2 pacienţi sau utilizarea de circuite de unică folosinţă
2. Pacienţi din secţiile de ATI, expuşi riscului de contaminare endogenă	**prevenirea inhalări de conţinut gastric**: - poziţia semişezândă pentru prevenirea refluxului gastroesofagian - evitarea sedării profunde care antrenează stază gastrică - utilizarea de sonde gastrice cu dimensiuni mici - prevenirea ulcerelor gastrice cu sucralfat, pentru menţinerea unui pH gastric acid **Prevenirea inhalării secreţiilor orofaringiene**: - dezinfectarea orofaringelui înaintea intubării - spălarea cu antiseptice sau ser fiziologic a orofaringelui şi nasului cu aspirarea secreţiilor la fiecare 3-4 ore, după efectuarea unui lavaj **Prevenirea colonizării căilor respiratorii inferioare**: - conservarea reflexului tusei prin evitarea sedării profunde - aspiraţia bronşică ori de câte ori este nevoie: spălarea mâinilor, purtarea de mănuşi, utilizarea de sonde de aspiraţie sterile sau de unică folosinţă, aspiraţie blândă, aplicarea tehnicii «no-touch» - schimbarea canulelor de traheotomie în condiţii de asepsie **Măsuri generale**: - alimentaţia enterală imediat ce este posibil, pentru a amplifica capacitatea de apărare a organismului - utilizarea raţională de antibiotice (antibioticele cu spectru larg cresc riscul de selectare a tulpinilor rezistente)
3. Pacienţii din secţiile de chirurgie	*Preoperator:* kineziterapie la bolnavii cu BPOC *Postoperator:* kineziterapie pentru a evitarea încărcării bronşice, ridicarea precoce în ortostatism pentru o cât mai bună autonomie respiratorie, administrarea de imunoglobuline polivalente.

Bibliografie:

1. Fagon JY, Chastre KA, Hance AJ, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. Am Rev Respir Dis. 1988; 138: 110.

2. Craven DE, Steger KA, Barber TW. Preventing nosocomial pneumonia: state of the art and perspectives for the 1990s. Am J Med. 1991; 91: 44S.

3. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients: emergence of gram-negative bacilli. N Engl J Med. 1969; 281: 1137.

4. Fuxench-Lopez Z, Ramirez-Ronda CH. Pharyngeal flora in ambulatory alcoholic patients. Arch Intern Med. 1978; 138: 1815.

5. Johanson WG Jr, Pierce AK, Sanford JP, et al. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. Ann Intern Med. 1972; 77: 701.

6. Mackowiak PA, Martin RM, Jones SR, et al. Pharyngeal colonization by gram-negative bacilli in aspiration-prone persons. Arch Intern Med. 1978; 138: 1224.

7. Ramirez-Ronda CH, Fuxench-Lopez Z, Nevarez M. Increased pharyngeal bacterial colonization during viral illness. Arch Intern Med. 1981; 141: 1599.

8. LeFrock JL, Ellis CA, Weinstein L. The relation between aerobic fecal and oropharyngeal microflora in hospitalized patients. Am J Med Sci. 1979; 227: 275.

9. Johanson WG Jr, Woods DE, Chaudhuri T. Association of respiratory tract colonization with adherence of gram-negative bacilli to epithelial cells. J Infect Dis. 1979; 139: 667.

10. Woods DE, Straus DC, Johanson WG Jr, et al. Role of salivary protease activity in adherence of gram-negative bacilli to mammalian buccal epithelial cells in vivo. J Clin Invest. 1981; 68: 1435.

11. Rouby JJ, Martin de Lassale E, Poete P, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspects. Am Rev Respir Dis. 1992; 146: 1059.

12. Horan TC, White JW, Jarvis WR, et al. Nosocomial infection surveillance. MMWR. 1986; 35: 17SS.

13. Schleupner CJ, Cobb DK. A study of the etiologies and treatment of nosocomial pneumonia in a community-based teaching hospital. Infect Control Hosp Epidemiol. 1992; 13: 515.

14. Bartlett JG, O'Keefe P, Tally FP, et al. Bacteriology of hospital-aquired pneumonia. Arch Intern Med. 1986; 146: 868.

15. Torres A, Puig Bellacasa JP, Xaubert A, et al. Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. Am Rev Resp Dis. 1989; 140: 306.

16. Prod'hom G, Leuenberger P, Koerfer J, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. Ann Intern Med. 1994; 120: 653.

17. Rello J, Ausina V, Ricart M, et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1993; 104: 1230.

18. Papazian L, Bregeon F, Thirion X, et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 154: 91.

19. Timsit J-F, Chevret S, Valcke J, et al. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 154: 116.

20. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventative strategies. A consesus statements. Am Rev Resp Crit Care Med. 1995; 153: 1711.

21. Goetz A, Yu VL. Screening for nosocomial legionellosis by culture of the water supply and targeting of high-risk patients for specialized laboratory testing. Am J Infect Control. 1991; 63.

22. Stout JE, Yu VL, Vickers RM, et al. Ubiquitousness of Legionella pneumophila in the water supply of a hospital with endemic Legionnaires' disease. N Engl J Med. 1982; 306: 466.

23. Vickers RM, Yu VL, Hanna S, Muraca P, et al. Determinants of Legionella pneumophila contamination of water distribution systems: 15-hospital prospective study. Infect Control. 1987; 8: 357.

24. Kantor HS, Poblete R, Pusateri SL. Nosocomial transmission of tuberculosis from unsuspected diseases. Am J Med. 1988; 84: 833.

25. Cantazaro A. Nosocomial tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1982; 125: 559.

26. Wenger PN, Otten J, Breeden A, et al. Control of nosocomial transmission of multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis among healthcare workers and HIV-infected patients. Lancet. 1995; 345: 235.

27. Rhame FS. Prevention of nosocomial aspergillosis. J Hosp Infect. 1991; 18: 466.

28. Pannuti C, Gingrich R, Pfaller MA, et al. Nosocomial pneumonia in patients having bone marrow transplant: attribute morality and risk factors. Cancer 1992; 69: 2653.

29. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. Am Rev Respir Dis. 1988; 138: 110.

30. Niederman MS, Torres A, Summer W. Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 150: 565.

31. Chastre J, Fagon JY. Invasive diagnostic testing should be routinely used to manage ventilated patients with suspected pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 150: 570.

32. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. Am J Med. 1993; 94: 281.

33. Silver DR, Cohen IL, Weinberg PF. Recurrent Pseudomonas aeruginosa pneumonia in an intensive care unit. Chest 1992; 101: 194.

34. Edelstein PH. Legionnaires'diseases. Clin Infect Dis. 1993; 16: 741.

35. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. Am J Med. 1984; 77: 657.

36. Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receving mechanical ventilation effect of body position. Ann Intern Med. 1992; 116: 540.

37. Driks MR, Craven DE, Celli BR et al. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers: the role of gastric colonization. N Engl J Med. 1987; 317: 1376.

38. Valles J, Artigas A, Rello J et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. Ann Intern Med. 1995; 122: 179.

39. Gastinne H, Wolff M, Delatour F et al. A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of digestive tract with nonabsorbably antibiotics. N Engl J Med. 1992; 326: 594.

40. Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists' Collaborative Group. Meta-analysis of randomised controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. Br Med J. 1993; 307: 525.

41. Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, et al. Community-acquired pneumonia: impact of immune status. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152: 1309.

42. Selik RM, Chu SY, Ward JW. Trends in infectious diseases and cancers among persons dying of HIV infection in the United States from 1987 to 1992. Ann Intern Med. 1995; 123: 933.

43. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med. 1995; 333: 845.

44. Murray JF, Felton CP, Garay SM, et al. Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med. 1984; 310: 1682.

45. Murray JF, Garay SM, Hopewell PC, et al. Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome: an update. Am Rev Resp Dis. 1987; 135: 504.

46. Marston BJ, Lipman HB, Breiman RF. Surveillance for Legionnaires' diseases: risk factors for mortality and morbidity. Arch Intern Med. 1994; 154: 2417.

47. Malin AS, Gwanzura LKZ, Klein S, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in Zimbabwe. Lancet. 1995; 346: 1258.

48. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med. 1992; 327: 1842.

49. Gallant JE, McAvinue SM, Stanton DL, et al. The impact of prophylaxis on outcome and resource utilization in Pneumocystis carinii pneumonia. Chest 1995; 107: 1018.

50. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 1989; 320: 545.

51. Opravil M, Marincek B, Fuchs WA, et al. Shortcomings of chest radiography in detecting Pneumocystis carinii pneumonia. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1994; 7: 39.

52. Bigby TD, Margolskee D, Curtis JL, et al. The usefulness of induced sputum in the diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Am Rev Respir Dis. 1986; 133: 515.

53. Furman AC, Jacobs J, Sepkowitz KA. Lung abscess in patients with AIDS. Clin Infect Dis. 1996; 22: 81.

54. Ries K, Levison ME, Daye D. Transtracheal aspiration in pulmonary infection. Arch Intern Med. 1974; 133: 453.

55. Pollock HM, Hawkins EL, Bonner JR, et al. Diagnosis of bacterial pulmonary infections during quantitative protected catheter cultures obtained during bronchoscopy. J Clin Microbiol. 1983; 17: 255.

56. Bartlett JG, Gorbach SL. The triple threat of aspiration pneumonia. Chest 1975; 68: 560.

57. Matthay MA, Rosen GD. Acid aspiration induced lung injury. Am J Resp Crit Care Med. 1996; 154: 277.

58. Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. Am J Obstet Gynecol. 1946; 52: 191.

59. Bynum LJ, Pierce AK. Pulmonary aspiration of gastric contents. Am Rev Respir Dis. 1976; 114: 1129.

60. Cameron JL, Mitchell WH, Zuidema GD. Aspiration pneumonia. Arch Surg. 1973; 106: 49.

61. Wolfe JE, Bone RC, Ruth WE. Effects of corticosteroids in the treatment of patients with gastric aspiration. Am J Med. 1977; 63: 719.

62. Hamelburg WV, Bosomworth PP. Aspiration pneumonitis. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1968.

63. Bartlett JG. Anaerobic infections of the lung and pleural space. Clin Infect Dis. 1993; 16 (Suppl 4): S248.

64. Bartlett JG. Anaerobic bacterial pneumonitis. Am Rev Respir Dis. 1979; 119: 19.

65. Fein A, Grossman R, Ost D, Farber B, Cassiere H. Diagnosis and Management of Pneumonia and Other Respiratory Infections. 1999; 119-129.

66. Levison ME, Mangura CT, Lorber B, et al. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. Ann Intern Med. 1983; 98: 466.

67. Gudiol F, Manresa F, Pallares R, et al. Clindamycin vs. penicillin for anaerobic lung infections: high rate of penicillin failures associated with penicilline resistant Bacteroides melaninogenicus. Arch Intern Med. 1990; 150: 2525.

68. Germaud P, Poirier J, Jacqueme P, et al. Monotherapy using amoxicillin-clavulanic acid as treatment of first choice in community-acquired lung abscess. Apropos of 57 cases. Rev Pneumol Clin. 1993; 49: 137.

69. Martin C. Antibiotherapie probabiliste des pneumopathies nosocomiale. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1994; 38: 547-557.

70. Le Popi. Maladies infectieuses – guide de traitement. Par l'Association des professeurs de pathologie infectieuse et tropicale. 6-eme edition, 2003; p. 159-165.

71. Donowitz GR, Mandell GL. Acute pneumonia. Chapter 57. In: Mandell GL, Benett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. Fifth edition, 2000; 717-743.

72. Aramă V. Pneumonii acute infecţioase. În: Boli Infecţioase – curs universitar. Vol. 2. Sub redacţia Prof. Dr. M. Chiotan. Ed. Shik 1998; 158-193.

73. Rubinstein E. Linezolid versus vancomicin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia. Clinical Infectious diseases 2001; 32: 402-412.

74. Clement D. Linezolid. Drugs 2000; 59: 815-827.

75. Zyvoxid (linezolid): Resume des caracteristiques produit (RCP)

76. Le Popi. Maladies infectieuses – guide de traitement. Par l'Association des professeurs de pathologie infectieuses et tropicale. 7-eme edition, 2001, 176-180.

77. The Sanford guide to antimicrobial therapy. Thirthy edition, 2004, 26-27.

CAPITOLUL 9

PNEUMONIILE DE ASPIRAȚIE

DEFINIȚIE

Pneumoniile de aspirație (PA) apar prin aspirarea în căile aeriene inferioare a secrețiilor endogene din buconazofaringe sau a unor substanțelor exogene. Principalii factori favorizanți pentru aspirație sunt: prăbușirea sistemului de apărare care protejează arborele traheobronșic, afectarea reflexului glotic, al tusei și al altor mecanisme de epurare a tractului respirator inferior.

INCIDENȚĂ

Majoritatea studiilor arată că PA reprezintă 5-10% din pneumoniile comunitare (PC). Termenul de PA se aplică în general pacienților care au condiții favorizante pentru aspirație, au radiologic leziuni la nivelul unui segment sau lob decliv și nu au un agent etiologic evident în culturile pe medii uzuale efectuate din spută. Bacteriile anaerobe sunt frecvent implicate în PA și nu sunt detectate cu metodele uzuale de diagnostic, necesitând medii de cultură speciale. Studiile care au folosit aspirat transtraheal au arătat că anaerobii sunt implicați în 20-30% din PC, fapt ce sugerează că incidența PA este subestimată.

Pneumonii nozocomiale (PN) apar frecvent prin aspirație, iar anaerobii sunt implicați în peste 30% din cazuri. Totuși, în majoritatea cazurilor este vorba de o asociere de aerobi (bacili gram-negativi, stafilococ auriu) și anaerobi. Aerobii sunt mult mai importanți în decizia terapeutică finală.

ETIOPATOGENIE

Factori favorizanți

Numeroase studii arată că aspirația se produce uneori și la persoanele sănătoase, dar acest episod trece de obicei neobservat și fără leziuni detectabile. Frecvența, volumul și compoziția materialului aspirat condiționează apariția PA. Factorii de risc pentru aspirație *(tabelul 9.1.)* sunt: alterarea stării de conștiență; disfagia prin afecțiuni neurologice sau boli ale esofagului; afectarea închiderii glotei datorită unei traheostomii sau a unui tub endotraheal; afectarea sfincterului cardia ca urmare a alimentației pe tub nasogastric; anomalii anatomice ca fistulele traheo-esofagiene,

stricturile sau diverticulii esofagieni; împiedicarea sau întârzierea evacuării gastrice; anestezia faringiană.

Tabelul 9.1. *Factori de risc pentru aspiraţie*

- Alterarea conştienţei: alcoolism, accident cerebro-vascular, traumatisme craniene, anestezia generală, supradozele de medicamente, comele de orice natură
- Disfagia: anomalii esofagiene (stricturi, neoplasm, diverticuli, fistule traheo-esofagiene); sfincter cardia incompetent
- Reflux gastro-esofagian
- Boli neurologice: scleroză multiplă, boală Parkinson, miastenia gravis, paralizie pseudobulbară, afectarea de orice natură a centrilor nervilor cranieni IX, X şi XI
- Alterarea sau distrugerea mecanică a barierelor protectoare obişnuite prin: intubare nasogastrică, intubare endotraheală, traheostomie, endoscopie superioară
- Vărsături prelungite
- Anestezia faringiană
- Înec (prin accidente, submersie, etc).

Clasificare

PA includ cel puţin trei sindroame distincte. Ele diferă prin: conţinutul aspiratului, care condiţionează patogenia afectării pulmonare; aspectul clinic; conduita terapeutică *(tabelul 9.2.)*.

Tabelul 9.2. *Clasificarea pneumoniilor de aspiraţie*

Tipul inoculului	Tipul afectării pulmonare	Semne clinice şi paraclinice	Tratament
Acid	Pneumonită chimică	Dispnee acută, febră, tahipnee cu tahicardie, ± cianoză, bronhospasm, Sputa: roz, spumată Radiografie: infiltrat în unul sau ambii lobi inferiori Hipoxemie	Ventilaţie cu presiune pozitivă Hidratare intravenoasă Aspiraţie traheală
Bacterii orofaringiene	Infecţie bacteriană	Debut insidios: tuse, febră, spută purulentă Radiografie: infiltrat care implică segmentul sau lobul pulmonar dependent ± cavităţi	Antibiotice

Tabelul 9.2. (continuare)

Tipul inoculului	Tipul afectării pulmonare	Semne clinice și paraclinice	Tratament
Lichide inerte	Obstrucție mecanică Închiderea reflexă a căilor aeriene	Dispnee acută, cianoză ± apnee Edem pulmonar	Aspirație trahealǎ Ventilație intermitentă cu presiune pozitivă Oxigen și isoproterenol
Particule materiale	Obstrucție mecanică	În funcție de nivelul obstrucției, tabloul clinic este fie de apnee acută cu deces subit, fie de tuse cronică iritativă ± infecții recurente	Extragerea particulelor de materie Antibiotice pentru infecțiile supraadăugate

Pneumonitele chimice

Pneumonitele chimice apar prin aspirarea unor fluide toxice pentru plămâni în căile aeriene inferioare, fenomen ce declanșează o reacție inflamatorie independentă de infecția bacteriană. Aici se includ: acizii (mai ales acidul gastric); hidrocarburile volatile (gazolină, kerosen); grăsimile animale; uleiurile minerale; alcoolul.

Cea mai bine studiată este pneumonita chimică dată de acidul gastric, care a fost descrisă de Mendelson în 1946. Ea mai este întâlnită și sub numele de „sindromul Mendelson". Acest sindrom are o evoluție rapidă, simptomele apărând în două ore de la episodul de aspirație. Semnele clinice cele mai importante sunt afectarea stării generale, cu instalarea bruscă a detresei respiratorii secundare aspirației. În câteva minute de la aspirație, radiografia toracică arată invariabil un infiltrat localizat în unul sau ambii lobi inferiori, cu densitate marmorată. Semnele cele mai des întâlnite sunt: febra, bronhospasmul și hipoxemia. Majoritatea pacienților au un debut brusc și aproape toți au factori favorizanți pentru aspirație. Evoluția ulterioară se încadrează în unul din următoarele trei modele:

1. Evoluție fulminantă cu progresie rapidă spre detresă respiratorie acută.
2. Ameliorare rapidă, cu normalizarea radiografiei într-un timp mediu de 4,5 zile.
3. Ameliorare inițială a stării generale, cu deteriorare ulterioară datorită unei suprainfecții pulmonare.

Studiile realizate pe animale arată că pneumonitele cu acid gastric apar după un inocul mare și la un pH egal sau mai mic de 2,5.

Diagnosticul de prezumție se bazează pe semnele clinice, radiografia toracică și studiul gazelor sanguine. O trăsătură caracteristică este evoluția fulgerătoare. Bronhoscopia este deseori necesară pentru a scoate corpii străini. Ea evidențiază frecvent eritemul bronhiilor, indicând o leziune acută.

Tratamentul presupune aport lichidian intravenos cu coloizi pentru a restabili volumul circulator și presiunea osmotică, precum și ventilație mecanică cu presiune

pozitivă. În trecut s-au folosit mult corticosteroizii, dar studiile efectuate pe animale au arătat că această terapie este ineficientă. Se pare că terapia cortizonică ar predispune la suprainfecţie cu bacili gram-negativi. Folosirea antibioticelor este controversată. Bacteriile ar putea juca un rol în stadiile iniţiale, dar nu există suficiente dovezi în sprijinul acestei ipoteze. Deseori este dificil de exclus infecţia bacteriană, iar „leziunile chimice" se pot suprainfecta, astfel încât antibioticele ar putea fi utilizate în scop profilactic. Cu toate acestea, antibioticoterapia nu pare să influenţeze evoluţia clinică, existând riscul de selectare a unor tulpini bacteriene rezistente.

Obstrucţia mecanică

A doua categorie de PA este reprezentată de leziunile datorate aspiraţiei unor lichide sau a unor particule solide, fapt care conduce la obstrucţie mecanică. Lichidele nu sunt prin ele însele toxice pentru plămân, dar prezenţa lor poate împiedica schimburile gazoase. Cele mai frecvent implicate sunt soluţiile saline, bariul, apa şi conţinutul gastric cu pH > 2,5. Cel mai bun exemplu pentru acest tip de PA este victima unui înec. Un alt exemplu este pacientul comatos sau cu boli neurologice grave, care poate aspira un volum relativ mare, din cauza absenţei reflexului de tuse. Aspiraţia traheală trebuie efectuată de urgenţă. Dacă o radiografie ulterioară nu arată infiltrat pulmonar, nu este necesar un tratament specific, cu excepţia cazurilor în care se încearcă prevenirea unor alte episoade similare.

Particulele solide cele mai frecvent aspirate sunt alunele, alte particule vegetale, materiale anorganice şi dinţi. Unele sunt radioopace, putând fi evidenţiate pe radiografia toracică.

Gravitatea imediată depinde de nivelul obstrucţiei. Obiectele mari care se opresc în laringe sau trahee pot provoca afonie, cianoză şi moarte. Aspirarea de particule mici provoacă un proces insidios datorat obstrucţiei parţiale sau complete a căilor aeriene mici. Mulţi pacienţi se prezintă la medic pentru tuse datorată iritaţiei bronşice. Mai pot fi prezente dispneea, cianoza, wheezing-ul unilateral, durerea toracică şi vărsăturile. Radiografia toracică arată atelectazie sau emfizem obstructiv în funcţie de tipul obstrucţiei (complete sau parţiale).

Infecţia bacteriană reprezintă o complicaţie frecventă, astfel că unii pacienţi pot fi aduşi la medic de semnele clinice ale unei infecţii bacteriene. Acestea apar de obicei la o săptămână după episodul de aspiraţie, care uneori poate trece neobservat. Studiile experimentale pe câini au arătat că obstrucţia bronşică poate fi urmată de o infecţie localizată distal de locul ocluziei şi că aceasta din urmă este produsă de obicei de bacterii anaerobe orale. Pacienţii cu această complicaţie răspund bine la antibiotice, dar pneumonia poate căpăta caracter repetitiv. Ea va avea tot timpul aceeaşi localizare anatomică, fapt ce sugerează prezenţa unei leziuni locale. Tratamentul acestui tip de obstrucţie mecanică este reprezentat de extragerea bronhoscopică a particulei străine.

Infecţiile bacteriene

Cea mai comună formă de PA este pneumonia bacteriană datorată aspirării bacteriilor ce colonizează în mod normal căile aeriene superioare. *S. pneumoniae, H.*

influenzae, bacilii gram-negativi și *Staphylococcus aureus* ajung la nivelul căilor aeriene joase numai prin aspirație. Aceste bacterii sunt virulente, motiv pentru care mărimea inoculului este de obicei mică, evenimentul cauzal este probabil aspirația, iar gazdele sunt relativ sănătoase și nu au factori de risc pentru aspirarea unor volume mari.

Peste 90% din pacienții cu PA au condiții favorizante pentru aspirație *(tabelul 9.1)*. Mecanismul patogenic cel mai frecvent este aspirarea unui inocul relativ mare de bacterii anaerobe. Pneumonia bacteriană survenită prin aspirație are evoluție mai lentă decât pneumonita secundară aspirației de acizi sau pneumonia pneumococică.

Radiografia toracică arată în general un infiltrat pulmonar în segmentul corespunzător. Segmentele predispuse sunt cele declive:
- atunci când aspirația s-a produs în poziția culcată: segmentul superior al lobului inferior și segmentul posterior al unui lob superior;
- atunci când aspirația s-a produs în poziție ridicată: lobii inferiori.

Deseori evoluția este relativ insidioasă cu febră și tuse productivă. Aproape toți pacienții au o localizare radiologică tipică. În cazul bacteriilor anaerobe, stadiul inițial este de pneumonită cu infiltrat în segmentul pulmonar corespunzător și cu o evoluție care poate semăna cu pneumonia pneumococică sau poate fi mai insidioasă. Atunci când infecția persistă mai mult de o săptămână, apar frecvent complicații supurative tardive cum ar fi abcesul pulmonar și empiemul. Semnele caracteristice acestor complicații tardive sunt necroza și abcedarea țesuturilor cu formarea de caviăți și/sau empiem, apariția de secreții fetide și semnele unei suferințe cronice cu simptomatologie prelungită, pierdere în greutate și anemie.

TRATAMENT

1. Strategia americană de antibioticoterapie în PA și abcesul pulmonar

Atunci când se cunoaște agentul etiologic antibioticoterapia este țintită.

Când nu se cunoaște agentul etiologic, antibioticul de primă intenție este considerat clindamicina (Dalacin), i.v. 450-900 mg la 8 ore. După intrarea în afebrilitate și ameliorarea clinică se poate trece de la calea i.v. la cea p.o., 300 mg x 4/zi.

Ca alternative se recomandă:
- cefoxitină i.v., 2 g la 8 ore.
- amoxicilină/acid clavulanic (Augmentin): i.v., 1 g la 8 ore.
- ampicilină/sulbactam (Unasin) i.v., 4-8 g/zi.
- ticarcilină/acid clavulanic (Timentin) i.v., 3,1 g la 6 ore.
- piperacilină/tazobactam (Tazocin) i.v. 3,375 g la 6 ore sau 4,5 g la 8 ore.
- imipenem (Tienam) i.v. 0,5-1 g la 6 ore.
- penicilina G i.v., 10 MU/zi până la intrarea în afebrilitate și ameliorarea clinică, apoi amoxicilină sau penicilină p.o.
- metronidazol (p.o., 500 mg x 2-3/zi) + penicilină G i.v. 10 MU/zi.

Se consideră că în abcesul pulmonar, clindamicina nu este la fel de eficientă ca metronidazolul.

După intrarea în afebrilitate şi ameliorarea clinică se poate înlocui calea i.v. cu cea p.o.

Antibioticoterapia trebuie continuată până când imaginea radiologică s-a remis sau a diminuat semnificativ.

2. Strategia franceză de antibioticoterapie în PA

Şcoala medicală franceză recomandă pentru pneumoniile de aspiraţie următoarele scheme de antibioticoterapie:

- de primă intenţie: Amoxicilină/acid clavulanic (Augmentin), i.v. 1 g x 3/zi;
- alternative: Ceftriaxonă (Rocephine) i.v. 1g/zi sau cefotaximă (Claforan) 3 g/zi + metronidazol;
- pentru abcesul pulmonar de origine respiratorie:
    - Comunitară: Amoxicilină/acid clavulanic (Augmentin) sau cefamicină
    - Nozocomială: Imipenem (Tienam) sau piperacilină/tazobactam (Tazocin) + Amikacină sau Isepamicină.

PROFILAXIA

Recomandările pentru a reduce sau preveni aspiraţia la gazdele predispuse ţintesc mecanismele fiziopatologice.

Pacienţii care prezintă alterări ale stării de conştienţă trebuie aşezaţi în poziţie semiridicată, iar înclinaţia capului şi trunchiului faţă de pat trebuie să fie egală sau mai mare de 45°. În acest fel se reduce refluxul gastroesofagian.

La pacienţii care necesită alimentaţie pe sondă nazogastrică trebuie utilizate sonde cu calibru mic. Sonda trebuie plasată în duoden, iar alimentaţia trebuie stopată dacă volumul rezidual depăşeşte 30 ml. Este foarte important să se evite riscul de acumulare a alimentelor prin administrarea lentă, „cu picătura", a amestecului nutritiv fluid.

Blocantele de receptori H_2 şi antiacidele pot fi folosite pentru scăderea acidităţii gastrice, în vederea diminuării riscului de pneumonită chimică. Din păcate, prin scăderea acidităţii gastrice se favorizează colonizarea stomacului cu bacili gram-negativi, crescând riscul de pneumonie cu bacili gram-negativi.

Pacienţii cu sondă endotraheală trebuie să aibă presiunea în balonaş de 25 mm H_2O.

Pacienţii cu reflux gastroesofagian trebuie să doarmă cu capul ridicat faţă de planul patului, trebuie să evite ingestia de alimente cu câteva ore înainte de culcare, pacienţii cu obezitate trebuie să scadă ponderal şi să folosească antiacide sau blocante H_2. Metoclopramidul (10 mg i.v.) este frecvent folosit pentru pacienţii care suferă intervenţii chirurgicale de urgenţă pentru a favoriza golirea gastrică şi pentru a ameliora tonusul sfincterului esofagian inferior.

Bibliografie:

1. Mackowiak PA, Martin RM, Jones SR, et al. Pharyngeal colonization by gram-negative bacilli in aspiration-prone persons. Arch Intern Med 1978; 138: 1224.

2. Ramirez-Ronda CH, Fuxench-Lopez Z, Nevarez M. Increased pharyngeal bacterial colonization during viral illness. Arch Intern Med 1981; 141: 1599.

3. LeFrock JL, Ellis CA, Weinstein L. The relation between aerobic fecal and oropharyngeal microflora in hospitalized patients. Am J Med Sci 1979; 227: 275.

4. Johanson WG Jr, Woods DE, Chaudhuri T. Association of respiratory tract colonization with adherence of gram-negative bacilli to epithelial cells. J Infect Dis 1979; 139: 667.

5. Woods DE, Straus DC, Johanson WG Jr, et al. Role of salivary protease activity in adherence of gram-negative bacilli to mammalian buccal epithelial cells in vivo. J Clin Invest 1981; 68: 1435.

6. Rello J, Ausina V, Ricart M, et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1993; 104: 1230.

7. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. A consesus statements. Am Rev Resp Crit Care Med 1995; 153: 1711.

8. Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receving mechanical ventilation effect of body position. Ann Intern Med 1992; 116: 540.

9. Driks MR, Craven DE, Celli BR et al. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers: the role of gastric colonization. N Engl J Med 1987;317: 1376.

10. Ries K, Levison ME, Daye D. Transtracheal aspiration in pulmonary infection. Arch Intern Med 1974; 133: 453.

11. Bartlett JG, Gorbach SL. The triple threat of aspiration pneumonia. Chest 1975; 68: 560.

12. Matthay MA, Rosen GD. Acid aspiration-induced lung injury. Am J Resp Crit Care Med 1996; 154: 277.

13. Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. Am J Obstet Gynecol 1946; 52: 191.

14. Bynum LJ, Pierce AK. Pulmonary aspiration of gastric contents. Am Rev Respir Dis 1976; 114: 1129.

15. Cameron JL, Mitchell WH, Zuidema GD. Aspiration pneumonia. Arch Surg 1973; 106: 49.

16. Wolfe JE, Bone RC, Ruth WE. Effects of corticosteroids in the treatment of patients with gastric aspiration. Am J Med 1977; 63: 719.

17. Hamelburg WV, Bosomworth PP. Aspiration pneumonitis. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1968.

18. Bartlett JG. Anaerobic infections of the lung and pleural space. Clin Infect Dis 1993; 16 (Suppl 4): S248.

19. Bartlett JG. Anaerobic bacterial pneumonitis. Am Rev Respir Dis 1979; 119: 19.

20. Fein A, Grossman R, Ost D, Farber B, Cassiere H. Diagnosis and Management of Pneumonia and Other Respiratory Infections 1999; 119-129.

21. Levison ME, Mangura CT, Lorber B, et al. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. Ann Intern Med 1983; 98: 466.

22. Gudiol F, Manresa F, Pallares R, et al. Clindamycin vs. penicillin for anaerobic lung infections: high rate of penicillin failures associated with penicilline resistant Bacteroides melaninogenicus. Arch Intern Med 1990; 150: 2525.

23. Germaud P, Poirier J, Jacqueme P, et al. Monotherapy using amoxicillin-clavulanic acid as treatment of first choice in community-acquired lung abscess. Apropos of 57 cases. Rev Pneumol Clin 1993; 49: 137.

24. Le POPI. Maladies infectieuses – guide de traitement. Par l'Association des professeurs de pathologie infectieuse et tropicale. 7-eme edition, 2003, pag 48-52.

25. Bartlett JG. Management of respiratory tract infections. Williams & Wilkins 1997, pag 25-118. Donowitz GR, Mandell GL. Acute pneumonia. Chapter 57. In: Mandell GL, Benett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. Fifth edition, 2000; 717-743.

26. Aramă V. Pneumonii acute infecţioase. În: Boli Infecţioase – curs universitar. Vol. 2. Sub redacţia Prof. Dr. M. Chiotan. Ed. Shik 1998; 158-193.

27. Gilbert DN. The Sanford guide to antimicrobial therapy. Thirty-third edition, 2003.

CAPITOLUL 11

INFECŢIILE BRONHOPULMONARE LA BOLNAVII CU MUCOVISCIDOZĂ

MUCOVISCIDOZA

Mucoviscidoza (MV) sau fibroza chistică este prima cauză de insuficienţă respiratorie severă la copilul de rasă albă. În SUA şi Europa de Nord, MV este cea mai frecventă boală ereditară cu transmitere autozomal recesivă. În aceste zone, incidenţa bolii este estimată la 0,3/1.000 naşteri, în timp ce la populaţiile afro-americane şi asiatice incidenţa acestei afecţiuni este de numai 0,01/1000 naşteri[15]. În ţările dezvoltate, în care există centre specializate pentru îngrijirea pacienţilor cu MV, speranţa de viaţă a bolnavilor depăşeşte în medie vârsta adultă.

MV este cea mai frecventă maladie genetică letală întâlnită în populaţia caucaziană.

FIZIOPATOLOGIE

După identificarea în 1989 a genei care „codifică" MV, a apărut speranţa descifrării fiziopatologiei acestei boli, precum şi a descoperirii unor noi mijloace terapeutice.

Proteina CFTR *(cystic fibrosis transmembranar conductance regulator)*, codată de gena CF de pe cromozomul 7, aparţine familiei de transportoare membranare ATP-dependente, încă numite proteine ABC *(ATP Binding Cassette)*. Ea este situată pe membrana citoplasmatică a celulelor epiteliale unde constituie un canal de clor cu funcţii multiple, printre care şi cea de reglare a activităţii altor canale ionice prezente la nivelul membranei apicale. El activează ORCC *(Outwardly Rectifying Chloride Channel)*, care este un canal de clor dependent de calciu. Acesta inhibă ENaC *(Epithelial Na Channel)*, care este un canal de sodiu sensibil la amilorid. Proteina CTRF participă astfel la menţinerea echilibrului hidroelectrolitic al secreţiilor mucoase. Se pare că ea are însă şi alte funcţii: transportul activ al altor molecule decât clorul, intervine în inflamaţie, în secreţia componentelor mucusului, în procesul de reciclare al membranelor celulare şi în apărarea antiinfecţioasă[16,17].

La pacienţii cu MV, prezenţa mutaţiilor la nivelul genei CF antrenează absenţa sau anomalia canalului CFTR, ceea ce alterează mişcarea ionilor de clor. Astfel, celula nu mai este capabilă să elibereze clorul, iar proteina CFTR defectuoasă nu mai inhibă acţiunea canalului de ENaC, ceea ce determină o absorbţie exagerată a sodiului. Acesta atrage cu el prin canalele de clor şi prin spaţiile intracelulare o hiperabsorbţie a apei, care va conduce la scăderea hidratării secreţiilor bronşice şi la evacuarea dificilă a acestora. Staza secreţiilor favorizează proliferarea bacteriilor şi instalarea

precoce a unei suprainfecţii care devine rapid cronică. Căile respiratorii vor fi obstruate şi deteriorate. Infecţia şi inflamaţia duc la distrugerea ţesutului bronhopulmonar ajungând în final la insuficienţă respiratorie şi deces. Relaţiile dintre anomaliile CTRF *in vivo* şi procesul fiziopatologic care conduce la apariţia semnelor clinice nu sunt încă în totalitate explicate. Una dintre teorii este aceea că o concentraţie crescută a sodiului în secreţii ar inactiva peptidele care asigură apărarea locală, favorizând infecţiile bronşice[14]. A doua teorie presupune că accelerarea absorbţiei Na^+ şi reducerea secreţiei Cl^- va determina scăderea conţinutului în apă şi sare al secreţiilor[14]. Reducerea concomitentă a volumului de secreţii din căile respiratorii va antrena o afectarea a clearance-ului mucociliar. Creşterea aderenţei bacteriilor la epiteliul respirator, în special după ce acesta a fost lezat de o primă infecţie, pare a avea un rol în patogeneza suferinţei pulmonare din MV. Răspunsul inflamator al gazdei la bolnavii cu MV nu pare a fi afectat, dar atunci când acesta este prea viguros, el va agrava leziunile căilor respiratorii[14,15]. Factorii chemotactici bacterieni şi locali atrag celulele inflamatorii în lumenul căilor respiratorii. Unele enzime ale neutrofilelor (elastaza) pot contribui la alterarea pereţilor căilor aeriene[14,15]. Stimularea antigenică cronică exercitată de infecţia persistentă de la nivelul căilor aeriene induce alterări ale peretelui, mediate imunologic.

Infecţia bacteriană persistentă iniţiază un lanţ de evenimente, care conduce la distrucţii ale căilor aeriene sau bronşiectazii. Stafilococul şi piocianicul produc anumite substanţe implicate în distrucţiile căilor aeriene: lipopolizaharidul, exotoxina A, rhamnolipidul din peretele celular al piocianicului[14].

La nivel pulmonar, glandele seromucoase ale epiteliului bronşic sunt hiperplazice şi pline cu mucus. Vâscozitatea crescută a mucusului bronşic antrenează formarea de dopuri în bronşiole şi bronhii. Suprainfecţiile agravează obstrucţia bronşică şi adaugă detritusuri celulare. În timp, bronhiile se destind şi pierd musculatura netedă. Parenchimul pulmonar situat în aval este sediul unor zone de atelectazie sau emfizem, care în timp se fibrozează. Evoluţia naturală este către un veritabil cerc vicios (obstrucţie bronşică-suprainfecţie), care în final va compromite capacitatea respiratorie.

Există şi o serie de afectări extrarespiratorii, ştiind că ARN-ul mesager codificat este tradus în celulele epiteliale din tractul respirator, glandele sudoripare, pancreas, ficat, intestin subţire, acestea sunt de fapt ţintele bolii. Obstrucţia canalelor pancreatice duce la un deficit de secreţie pancreatică exocrină, responsabil de maldigestie şi de o fibroză progresivă a pancreasului, de unde şi numele de fibroză chistică a pancreasului. Mucusul foarte dens poate favoriza apariţia ocluziei neonatale *(ileus meconial)*, încetinirea tranzitului şi malabsorbţie intestinală. Obstrucţia căilor biliare poate determina litiază şi poate favoriza apariţia cirozei hepatice. Obstrucţia canalelor deferente este responsabilă pentru azoospermie.

ASPECTE GENETICE

Gena CF este o genă mare (250 Kilobase) situată pe cromozomul 7. Până în 2002 au fost identificate peste 1000 de mutaţii ale genei CF, dar una singură este întâlnită mai frecvent. Este vorba despre deleţia ΔF508, prezentă în stare homozigotă la peste 50% din pacienţi. Această mutaţie constă în deleţia unui aminoacid (fenilalanina) în

poziţia 508, datorată unei mutaţii la nivelul celui de-al zecelea exon al genei. De aceea proteina va avea 1479 de aminoacizi în loc de 1480.

Din multitudinea de mutaţii doar 5 au o frecvenţă ce depăşeşte 1%: ΔF508 (68%), G542X (2,4%), G551D (1,6%), N1303K (1,3%), W1282X (1,2%)[16]. Alte 19 mutaţii au o frecvenţă cuprinsă între 0,1-1%. Lista completă a mutaţiilor este actualizată permanent de către GFAC *(Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium)*, fiind disponibilă la adresa www.genet.sickkids.on.ca.

Frecvenţa mutaţiei CFTR poate varia considerabil de la un grup etnic sau geografic la altul. De exemplu, frecvenţa mutaţiei ΔF508 scade de la nord la sud. Ea este mai frecventă în Marea Britanie, Danemarca şi Bretania (82,7%), în timp ce în Europa de Sud este identificată doar în 50% din cromozomi. Franţa are o poziţie intermediară (70%), cu variaţii regionale (60-80%).

Deşi mutaţiile pot atinge 27 de exoni ai genei ele sunt mai frecvente la exonii 4, 7, 10, 11, 19, 20 şi 21. Marea diversitate alelică i-a făcut pa Welsh şi Smith[18] să propună o clasificare a mutaţiilor pe baza tipului de modificare pe care o provoacă la nivelul proteinei. Anumite mutaţii inhibă sinteza proteică, altele împiedică progresia spre membrana celulară, altele inhibă funcţionarea canalului, iar ultimele permit doar unei mici cantităţi de CFTR să ajungă la membrană. Mutaţiile au fost clasificate în 6 clase:

- Clasa 1 - mutaţii asociate cu deficit de sinteză;
- Clasa 2 - mutaţii asociate cu deficit de maturare;
- Clasa 3 - mutaţii asociate cu deficit de activare;
- Clasa 4 - mutaţii asociate cu deficit de conducere;
- Clasa 5 - mutaţii asociate cu sinteza unei cantităţi reduse de CFTR;
- Clasa 6 - mutaţii asociate cu deficit de reglare.

Această clasificare permite evaluarea severităţii unei mutaţii.

- Mutaţiile din *clasele 1 şi 2* sunt considerate *„severe"* şi se traduc prin absenţa proteinei sau printr-o proteină incapabilă să atingă membrana. Ele au un răsunet sever asupra fenotipului MV şi se asociază cu insuficienţă pancreatică.
- Mutaţiile din *clasa 3* determină un deficit de reglare a funcţionalităţii canalului şi conduc de asemenea la un fenotip sever de MV.
- Mutaţiile din ultimele clase sunt considerate „blânde". Ele generează un canal care nu rămâne deschis un timp suficient de lung. Fenotipul de MV este mai puţin sever. Ele nu generează insuficienţă pancreatică şi sunt asociate cu o colonizare bacteriană mai tardivă. Durata medie de viaţă a acestor pacienţi este cu 10 ani mai mare decât a celor cu insuficienţă pancreatică. Mutaţiile puţin severe au un efect dominant asupra celor severe. În consecinţă un genotip considerat sever presupune două mutaţii severe, în timp ce unul moderat este compus fie din două mutaţii „blânde", fie dintr-o mutaţie „blândă" şi una severă.

Cu toate acestea, corelaţiile genotip/fenotip rămân dificil de stabilit.

MANIFESTĂRILE CLINICE ŞI PARACLINICE

MV se caracterizează printr-un mare polimorfism clinic. Vârsta la care apar primele simptome este variabilă. Plămânul este în general normal la naştere, în timp ce

leziunile pancreatice şi anomaliile mucusului intestinal există încă din perioada intrauterină.

Deşi boala afectează mai multe organe, 98% din adulţii cu MV prezintă o infecţie supurativă cronică bronhopulmonară, iar 95% din decese sunt datorate unei insuficienţe pulmonare progresive[14].

a) Manifestările respiratorii

Afectarea respiratorie cronică ce se agravează progresiv cu vârsta, condiţionează prognosticul bolii, fiind responsabilă de 90% din decesele pacienţilor cu MV.

Sindromul respirator este nespecific: bolnavul cu MV este un tuşitor cronic, care periodic are episoade de acutizare, caracterizate prin creşterea volumului şi a purulenţei sputei, stare subfebrilă, dispnee, inapetenţă şi scădere ponderală.

Febra înaltă, bacteriemia şi sepsisul sunt rar întâlnite în cursul acutizărilor de MV, în pofida faptului că în căile aeriene se află un volum mare de bacterii (peste 10^8 bacterii/ml spută)[14,15].

La adulţii cu MV pot apare complicaţii ca: hemoptizia, pneumotoraxul, sinuzite subacute sau cronice datorate disfuncţiilor epiteliului sinusurilor paranazale, diabet zaharat (15% din adulţii cu MV)[14,15].

Primele manifestări sunt precoce, înaintea vârstei de 1 an (80% din cazuri). Instalarea precoce a distrofiei toracice (cifoză dorsală, torace în carenă) şi a hipocratismului digital dovedeşte evolutivitatea acestei bronhopatii cronice obstructive.

Creşterea numărului de leucocite este modestă.

Deşi nespecifice, aspectele radiologice sunt evocatoare prin asocierea imaginilor bronşice şi alveolare: îngroşarea peribronşică cu imagine în „şină de tren", distensia pulmonară cu emfizem, atelectazia segmentară sau subsegmentară în bandă, focare alveolare nesistematizate, opacitate alveolară în jurul bronşiectaziilor „în buchet"[2,5,14,15]. Ele sunt localizate predominant la nivelul lobilor superiori, fapt care creează confuzii uneori cu TBC.

Modificările gazelor sanguine (hipoxemie cu hipercapnie) apar mai ales în stadiile finale ale bolii, atunci când volumul expirator forţat (FEV) scade la sub 40% din valoarea teoretică[14].

Există şi o patologie rinosinuzală care se agravează cu vârsta: sinuzită cronică, polipoză nazală, surditate de transmisie.

Trei bacterii patogene sunt implicate în majoritatea episoadelor de supuraţie bronşică: *Staphylococcus aureus, H. influenzae* şi *P. aeruginosa*. Infecţia cronică cu piocianic constituie principala problemă infecţioasă şi reprezintă un factor de prognostic nefavorabil al bolii. Anumite tulpini numite „mucoide" se dezvoltă în microcolonii înconjurate de o matrice exopolizaharidică *(slime)*. Acest caracter mucoid este practic specific infecţiei. Incidenţa tulpinilor mucoide creşte cu vârsta şi cu vechimea maladiei respiratorii. Probabil că slime-ul măreşte adeziunea bacteriană la structurile contaminate şi împiedică penetrarea antibioticelor. Anumiţi patogeni comensali şi/sau cu rezistenţă crescută joacă un rol important datorită alungirii duratei de viaţă şi a presiunii de selecţie exercitate de repetatele tratamente cu antibiotice. Este vorba de *Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia* şi *Alcaligenes xylosoxidanus*. Infecţiile virale, aspergiloase sau micobacteriene se pot supraadăuga.

Atingerea bronhopulmonară evoluează în pusee, care conduc în zeci de ani la insuficienţă respiratorie şi cord pulmonar cronic. Puseele de suprainfecţie se acompaniază de anorexie, care vine în contrast cu creşterea consumului energetic, ceea ce determină denutriţie şi retard pubertar. Această evoluţie poate prezenta şi complicaţii cu prognostic vital ca pneumotoraxul recidivant sau hemoptiziile. Decesul survine de obicei în cursul unei exacerbări a simptomatologiei respiratorii de cauză infecţioasă, acompaniată de semne de insuficienţă cardiacă dreaptă sau globală (1/3 din cazuri).

b) Manifestările digestive

- *Ileusul meconial*

  Ileusul meconial este o ocluzie acută neonatală indusă de meconiul insuficient lichefiat din cauza unei secreţii insuficiente a pancreasului exocrin şi a glandelor intestinale. El constituie prima manifestare a bolii în 10% din cazuri[19]. Ocluzia apare de regulă la nivelul ileonului terminal. La 48 de ore apar vărsături şi meteorism, fără emisie de meconiu. În aproximativ jumătate din cazuri această ocluzie este simplă şi poate fi rezolvată prin spălături evacuatorii şi hiperosmolare[19]. Pe de altă parte, asocierea unei atrezii ileale, a unui volvulus intestinal sau a unei peritonite impune intervenţia chirurgicală.

  O astfel de ocluzie poate să apară şi mai târziu, mai frecvent la copii decât la adulţi, determinând un ileus stercoral ce se poate complica cu invaginaţie. La sugari, prolapsul rectal este întotdeauna evocator şi impune efectuarea sistematică a testului de sudoare.

- *Insuficienţa pancreatică exocrină* este prezentă la aproximativ 90% din pacienţi[16]. Ea este responsabilă de diareea cronică cu emisie de scaune voluminoase, steatozice şi urât mirositoare. Această diaree cronică de maldigestie este responsabilă de hipotrofia ponderală şi apoi staturală care contrastează cu apetitul păstrat (în afara episoadelor respiratorii). Această maldigestie, obiectivată prin steatoree, se acompaniază de carenţe secundare în acizi graşi esenţiali, vitamine liposolubile şi oligoelemente.

  Fibroza pancreatică poate să afecteze şi insulele Langerhans. În 5-10% din cazuri, mai frecvent la adolescenţi, apare un diabet zaharat insulino-dependent[16]. Puseele de pancreatită acută apar excepţional.

- *Refluxul gastroesofagian* este în principal o complicaţie a bronhopneumopatiei cronice. El este datorat emfizemului pulmonar şi modificărilor gradientului de presiune abdomino-toracic, secundare chintelor de tuse.

  Uneori pot apare modificări de gastro-duodenită.

c) Manifestările hepatice

Suferinţa hepatobiliară este frecventă. Evoluţia către ciroză hepatică este întâlnită în 10-15% din cazuri[16]. La nou-născut este evocatoare apariţia unui icter de

staza prin sindromul de bilă vâscoasă. Ciroza biliară este precedată de creşteri tranzitorii ale transaminazelor şi ale γ-glutamil-transpeptidazei. Ea se poate complica cu insuficienţă hepatocelulară sau hipertensiune portală.

Vezica biliară este frecvent atrofică, iar litiaza veziculară (de obicei asimptomatică) este din ce în ce mai des observată odată cu creşterea duratei de viaţă.

d) Alte manifestări

Diagnosticul de MV poate fi sugerat şi de alte manifestări cum ar fi:
- Hipotrofie ponderală izolată, precoce, de etiologie neprecizată;
- Forme edematoase cu hipoproteinemie şi anemie;
- Deshidratare acută datorată pierderilor hidroelectrolitice;
- Miocardopatie neobstructivă;
- Diabet zaharat;
- Artropatie şi osteopenie;
- Sterilitate, care este mai frecventă la bărbaţi, putând fi revelatoare pentru MV. Ea se datorează azoospermiei, precum şi afectării prostatei şi a veziculelor seminale. La femei există o hipofertilitate prin modificarea mucusului cervical.

DIAGNOSTICUL POZITIV

a) Testul sudorii

Diagnosticul bolii se face prin testul sudorii: măsurarea concentraţiei de clor într-un eşantion de sudoare de cel puţin 100 mg, recoltat prin ionoforeză. În mod normal sudoarea conţine mai puţin de 40 mmol/l de clor. Testul este patologic la peste 60 mmol/l. În caz de dubiu (40-60 mmol/l), testul trebuie repetat de mai multe ori. Acest test trebuie efectuat cu grijă de un laborator specializat. Pentru confirmarea diagnosticului sunt necesare 2 teste pozitive.

În 90% din cazuri, tehnicile de biologie moleculară permit găsirea mutaţiei în stare homozigotă sau heterozigotă.

b) Diagnosticul MV la nou-născut

În Franţa, depistarea neonatală se face sistematic începând din 2002. Ea constă în dozarea tripsinei imuno-reactive (TIR) într-o probă de sânge prelevată în ziua a 3-a de viaţă. Această determinare se poate face concomitent cu celelalte teste efectuate sistematic la naştere pentru diagnosticarea fenilcetonuriei, hipotiroidiei congenitale, hiperplaziei de suprarenală şi drepanocitozei. O valoare crescută a TIR corespunde unui pasaj al tripsinogenului în sângele circulant, ca urmare a obstrucţiei acinilor pancreatici. Cu vârsta nivelul TIR scade. Când se descoperă o valoare crescută a TIR trebuie efectuată o cercetare a principalelor mutaţii genetice ale genei CF, cu acordul părinţilor[20,21].

c) Diagnosticul antenatal

Un diagnostic antenatal este posibil pentru cuplurile heterozigote, diagnosticate în urma naşterii unui prim copil cu MV. Riscul de MV pentru al doilea copil al acestor cupluri este de 25%, afecţiunea fiind autozomal recesivă[20,21]. Metodele actuale, care combină teste directe şi indirecte, permit răspunsuri adecvate pentru cvasitotalitatea familiilor la risc. Testul constă în prelevarea de vilozităţi coriale în săptămâna a 10-a de amenoree. Identificarea mutaţiilor cele mai frecvent întâlnite permite un diagnostic direct. Diagnosticul genotipic indirect se sprijină pe rezultatele unei analize genetice efectuate cu ajutorul markerilor ADN ai genei CFTR. Această metodă permite identificarea cromozomului purtător al genei mutante pentru fiecare dintre cei doi părinţi.

Deci diagnosticul antenatal prin biologie moleculară trebuie să fie precedat de un studiu familial al ADN-ului. Acesta trebuie efectuat înaintea sarcinii sau la debutul ei, pentru a cunoaşte rezultatele înainte de momentul efectuării diagnosticului fetal[20,21].

INFECŢIILE BRONHOPULMONARE LA BOLNAVII CU MUCOVISCIDOZĂ

Suprainfecţiile bronhopulmonare sunt practic constante în cursul MV, din cauza stazei mucusului bronşic. Mecanismul şi cronologia colonizării bacteriene nu sunt bine descifrate. La copii se constată o colonizare bronşică iniţial cu stafilococ auriu şi *H. influenzae* şi apoi cu *P. aeruginosa*. Între 70-90% din pacienţii vârstnici cu MV sunt colonizaţi cu *P. aeruginosa*[4,14,15].

ETIOLOGIA INFECŢIILOR BRONHO-PULMONARE ÎN MUCOVISCIDOZĂ

MV este legată de disfuncţia proteinei CFTR. Această anomalie determină modificarea hidratării secreţiilor bronşice care devin vâscoase. Clearance-ul mucociliar diminuă, favorizând staza microorganismelor, fapt ce antrenează suprainfecţii bacteriene succesive. Acestea sunt produse iniţial de germeni comensali ca *H. influenzae*, apoi de Stafilococul auriu. Infecţia cu *Pseudomonas aeruginosa* este însă responsabilă de cea mai mare parte a degradării pulmonare. Infecţia cu *Burkholderia cepacia* potenţează acţiunea nefastă a piocianicului.

Stadiile succesive ale patogeniei infecţiei cu *P. aeruginosa* în MV sunt:

- *Stadiul 1:* achiziţia bacteriei prin contaminare încrucişată;
- *Stadiul 2:* ataşarea (adeziunea) bacteriei la epiteliul respirator prin intermediul pililor, hemaglutininelor, exoenzimelor şi alginatului;
- *Stadiul 3:* colonizarea iniţială persistentă, intermediată de toxine şi enzime (elastaza, proteaza, exotoxinele A şi S, fosfolipaza);

- *Stadiul 4:* colonizare cronică, persistentă, care are expresie clinică. Se instalează inflamația și infecția cronică respiratorie. Această fază este caracterizată printr-o reducere progresivă a funcțiilor pulmonare.

Primoinfecția cu *P. aeruginosa* necesită o antibioterapie i.v. în vederea obținerii eradicării, posibilă în acest stadiu primar. În general se recurge la asocierea unui aminoglicozid cu o betalactamină anti-pseudomonas (ureidopeniciline, carboxipeniciline) timp de 2-3 săptămâni. Odată cu instalarea infecției cronice, când nivelul încărcăturii bacteriene se menține la peste 100.000 CFU/ml, se alege un tratament parenteral, ghidat de antibiogramă, în cure secvențiale, dar în acest stadiu nu se mai obține eradicarea infecției.

a) *Haemophilus influenzae* (Hi)

Toate tulpinile tipabile și non-tipabile de Hi sunt bacterii comensale ale căilor *aeriene superioare. Prezența lor în spută este deci interpretabilă în funcție de calitatea prelevării. Aceste bacterii sunt frecvent întâlnite la copii și par să dispară în stadiile tardive ale bolii, când căile respiratorii sunt colonizate de P. aeruginosa.* Puterea patogenă a Hi este legată în principal de capacitatea de aderență la celulele epiteliale ale arborelui respirator, dar și de activitatea proteazică asupra imunoglobulinelor A secretorii.

b) *Staphylococcus aureus* (SA)

Habitatul natural al SA este mucoasa nazală. Prezența sa în sputa pacienților cu MV merită deci să fie luată în considerație. Până în 1950 când s-au izolat primele tulpini de *P. aeruginosa,* stafilococul era considerat principalul agent infecțios responsabil de deces în MV. SA este capabil să sintetizeze numeroși factori de virulență, cum ar fi proteina A care îi permite să se fixeze la nivelul fibrinogenului de la suprafața epiteliului bronșic[22]. SA sintetizează multiple enzime (lipaza, proteaza, fibrinolizina, colagenaza, leucocidina) capabile să determine leziuni celulare sau tisulare. Rolul acestor factori în evoluția bolii nu este clar demonstrat, iar tratamentul sistematic al infecției cu SA ridică încă numeroase întrebări. Deși permite eradicarea germenului, nu există încă suficiente date care să ateste rolul benefic al antibioticoterapiei asupra funcției respiratorii și asupra stării clinice a pacientului.

SA colonizează tractul respirator în primii 2 ani de viață și este găsit la 30% din bolnavii cu MV din SUA[14]. După vârsta de 18-20 ani, prezența SA cu absența *P. aeruginosa* este considerată ca fiind un factor de prognostic favorabil pentru evoluția bolii[23]. Pe de altă parte, există temeri că tratamentul sistematic al infecției cu SA ar crește riscul de colonizare cu *P. aeruginosa*[24]. Acest risc a fost evaluat într-un studiu european recent efectuat pe 3.219 pacienți colonizați cu SA, în absența *P. aeruginosa,* care au fost urmăriți timp de trei ani[25]. S-au individualizat trei grupuri de pacienți: primul grup a beneficiat de o antibioterapie specifică zilnică, al doilea a primit antibioterapie doar în timpul exacerbărilor, iar al treilea grup nu a benefeciat de tratament antibiotic. S-a observat o colonizare semnificativ mai mare cu *P. aeruginosa* la cei cu antibioterapie frecventă, mai ales la copiii sub 6 ani. Pe de altă parte însă, nu s-au observat diferențe semnificative între cele 3 grupuri, în

ceea priveşte evoluţia bolii la nivel respirator, şi nici în ceea ce priveşte greutatea corporală. Cea mai bună atitudine pare a fi aceea de a trata numai puseele de exacerbare ale infecţiei bronşice.

Colonizarea cu SA este cel mai frecvent asimptomatică, dar poate fi uneori responsabilă de infecţii severe[26]. Tulpinile de SA sunt din ce în ce mai rezistente la macrolide, datorită utilizării excesive a acestei clase de antibiotice pentru proprietăţile lor antiinflamatorii. Izolarea tulpinilor meticilin-rezistente (SAMR) de la pacienţii cu MV este şi mai îngrijorătoare, ridicând întrebări cu privire la originea lor. Este puţin probabil ca aceste tulpini să fi apărut în urma presiunii de selecţie a antibioticelor, SAMR fiind de obicei bacterie de spital, implicată în infecţii nozocomiale. Un studiu efectuat în Anglia a arătat că mai mulţi pacienţi cu MV erau purtători ai unor tulpini de SAMR identice cu cele izolate în spitalul în care au fost consultaţi periodic[27]. În Franţa, date recente arată că 9,2% din pacienţii cu MV sunt colonizaţi cu tulpini MR (după *Observatoire National de la Mucoviscidose,* 1999). În Anglia, la bolnavii cu MV s-au raportat 12% tulpini de SAMR, iar în USA 10-20% tulpini SAMR[14].

Plecând de la un eşantion de 97 de tulpini de SAMR colectate de la 71 de pacienţi din 10 centre spitaliceşti franceze, s-a dovedit că deşi 77% dintre ei erau anterior colonizaţi de o tulpină sensibilă la meticilină, 23% au fost colonizaţi la un moment dat cu o tulpină SAMR (după *Observatoire National de la Mucoviscidose,* 2002). Rezistenţa la meticilină este deseori asociată cu rezistenţa la alte antibiotice (tobramicină, macrolide, fluorochinolne).

c) *Pseudomonas aeruginosa* (PA)

Primoinfecţia cu *P. aeruginosa* (PA) apare de obicei la vârsta de 8-10 ani, chiar dacă această bacterie poate fi izolată încă din primele luni de viaţă. Izolarea sa în 3 spute succesive permite definirea unei colonizări definitive. 15-20% din copiii în vârstă de sub 2 ani pot fi astfel colonizaţi, dar acest procent creşte cu vârsta. În SUA, se apreciază că 80% din adolescenţii şi adulţii cu MV sunt infectaţi cu piocianic[2,5,14].

PA este o bacterie saprofită dotată cu o remarcabilă capacitate de adaptare şi supravieţuire în condiţii ostile. Suprainfecţiile bronşice cu PA la pacienţii cu MV se diferenţiază de infecţiile cu PA observate la bolnavii imunodeprimaţi sau la arşi. Acestea din urmă sunt de obicei infecţii nozocomiale, cu tulpini multirezistente la antibiotice, şi sunt datorate explorărilor invazive. Colonizarea cu PA a pacienţilor cu MV are loc de obicei în afara spitalului şi ea va persista luni sau ani, chiar dacă iniţial este sensibilă la antibiotice.

Rolul PA în patogenia afectării pulmonare cronice din MV este încă insuficient cunoscut. Motivele prevalenţei ridicate a acestei bacterii nu sunt clarificate. Nu există o corelaţie între evoluţia clinică şi rezultatele determinărilor bacteriologice din spută. Anumiţi pacienţi colonizaţi rămân mult timp asimptomatici, în timp ce alţii prezintă o deteriorare progresivă a funcţiilor respiratorii.

Piocianicul este principala cauză de deces în MV. În mod paradoxal, nu au fost raportate până acum bacteriemii cu piocianic.

Prima suprainfecţie bronşică cu piocianic este de obicei asociată cu simptome evidente: tuse cu expectoraţie abundentă, verde şi vâscoasă, modificări stetacustice pulmonare şi scădere ponderală. Prezenţa acestor semne la un bolnav cu MV obligă

la efectuarea unui examen citobacteriologic al sputei. Izolarea piocianicului obligă la administrarea unor antibiotice active pe piocianic (carboxipeniciline, ureidopeniciline, imipenem, quinolone, aminoglicozide, unele cefalosporine de generaţia III). Eradicarea piocianicului este posibilă după primul episod, dar reinfecţiile ulterioare sunt din ce în ce mai dificil de eradicat. Frecvenţa reinfecţiilor creşte odată cu vârsta copilului. Ele sunt urmate de colonizarea cronică a bronhiilor. Evoluţia pe termen lung a infecţiei pulmonare este marcată de repetate exacerbări, care impun antibioterapii iterative. Aceste exacerbări conduc la alterarea stării clinice. Treptat se selecţionează bacterii din ce în ce mai rezistente la antibiotice, ceea ce conduce în final la un impas terapeutic. Ultimele antibiotice la care piocianicul poate câştiga rezistenţă sunt polimixina B şi colistina[14]. Utilizarea monoterapiei cu antibiotice creşte mult riscul de selectare a tulpinilor rezistente de piocianic.

Mecanismele prin care piocianicul se grefează în mod cronic la nivelul bronhiilor bolnavilor cu MV sunt multiple.

- *Rolul proteinei CFTR în infecţia cu PA*

Diferite lucrări au arătat că proteina CFTR anormală joacă un rol de receptor celular pentru PA[28,29]. Această interacţiune se face la nivelul LPS şi permite pasajul intracelular al bacteriei printr-un mecanism de endocitoză, determinând în consecinţă multiplicarea progresivă a bacteriei în căile respiratorii[30,31].

După unii autori, cantitatea de proteină CFTR anormală prezentă la suprafaţa celulelor ar fi un factor determinant[32]. Tipul de proteină CFTR şi mai ales statutul de homo- sau heterozigot joacă un rol important. Astfel, subiecţii homozigoţi, posesori ai mutaţiei cele mai frecvente (Δ F508) par să fie mai des colonizaţi cu PA. Alţi autori susţin însă că genotipul nu are decât un rol modest[33].

În afara rolului său de receptor, proteina CFTR poate juca un rol indirect în colonizarea cu PA şi în geneza leziunilor tisulare. Ea este asociată cu un răspuns inflamator important care se caracterizează printr-un aflux de polimorfonucleare şi printr-o creştere a producţiei de citokine proinflamatorii, mai ales IL-8[34,35]. Aceste anomalii sunt direct legate de celulele glandulare bronşice care exprimă proteina anormală CFTR. Producţia anormală de citokine determină acumularea factorului nuclear de transcripţie NFkB[36,37], care controlează expresia genelor multor citokine proinflmatorii. Mobilizarea neutrofilelor antrenează o creştere a ADN-ului, mărind astfel vâscozitatea mucusului, producţia de factori oxidanţi şi de proteaze.

- *Rolul mucinelor în infecţia cu PA*

Mucinele bronşice sunt în mare parte responsabile de proprietăţile reologice ale mucusului şi implicit de buna funcţionare a sistemului mucociliar. Ele sunt glicoproteine foarte bogate în glucoză (80% din masa moleculară), formate dintr-un ax peptidic (apomucina) pe care sunt grefate diferite lanţuri glicanice. Diversitatea lanţurilor glicanice face ca mucinele să reprezinte o ţintă privilegiată pentru fixarea bacteriilor. Aceste situsuri de ataşare pentru diferite microorganisme favorizează captarea şi eliminarea bacteriilor prin sistemul mucociliar[38,39]. Numeroase studii sugerează că mucinele secretate de pacienţii cu MV prezintă glicozilări şi sulfatări anormale.

Aceste modificări explică aderenţa crescută a bacteriei la mucinele pacienţilor cu MV faţă de mucinele indivizilor sănătoşi. Cauza acestor modificări nu este încă precizată. Ea poate fi legată direct de boală, dar ar putea rezulta din degradarea mucinelor în absenţa răspunsului inflamator.

- *Rolul peptidelor antibacteriene în infecţia cu PA*

Peptidele antibacteriene joacă un rol important la nivelul mucoaselor prin inhibarea proliferării bacteriilor. Ele aparţin mecanismelor de apărare naturală nespecifică. La pacienţii cu MV se constată o scădere a activităţii antibacteriene a acestor peptide în fluidele de la suprafaţa mucoasei respiratorii comparativ cu indivizii sănătoşi[40]. Această diminuare a activităţii antibacteriene nu este legată de o scădere a sintezei lor. După Smith[40], hiperosmolaritatea este cea care limitează eficacitatea antibacteriană a peptidelor. Această ipoteză este actualmente respinsă deoarece nu s-au evidenţiat concentraţii crescute ale ionilor la pacienţii cu MV faţă de indivizii sănătoşi[41]. Diminuarea activităţii acestor peptide ar putea fi legată de o deshidratare a mucoaselor, secundară unei adsorbţii masive a lichidului de suprafaţă de către celulele epiteliale.

- *Rolul factorilor bacterieni în colonizarea cu PA (tabelul 11.1.)*

  - *Factorii de aderenţă*

    Evenimentul iniţial al infecţiei este aderarea bacteriei la celulele epiteliale ale mucoasei. Sunt implicate diferite adezine şi diferiţi receptori. Adezinele cele mai cunoscute sunt *„pilii"*, care asigură fixarea bacteriilor la celulele epiteliale prin recunoaşterea glicolipidelor membranare ale celulelor lezate. Iniţial aceşti receptori celulari au fost consideraţi drept gangliozide (asialo-GM1 şi asialo-GM2), fapt neconfirmat deoarece ei nu sunt prezenţi în număr mare la nivelul celulelor care exprimă proteina anormală CFTR[42]. Fixarea pare foarte complexă, fiind asociată unui clivaj al părţii terminale a pililor, în acest fenomen putând interveni şi alte structuri. Exoenzima S poate funcţiona ca o adezină şi se poate ataşa de glicolipidele mebranare. Acest mecanism ar putea fi potenţat de alginaţi, a căror sinteză intervine tardiv în fenomenul de colonizare şi conferă bacteriei un caracter mucoid.

    Utilizarea unor tulpini mutante a arătat că aderenţa PA la mucinele bronşice se poate face şi prin intermediul unor adezine diferite de „pili", cum ar fi flagelul şi proteinele membranei externe. Acestea sunt structuri care recunosc partea glicanică a mucinelor. Expresia lor nu pare dependentă de hiperosmolaritatea mediului înconjurător, dar pare influenţată de concentraţia fierului liber[43]. Într-un mediu normal (fără carenţă de fier) bacteria exprimă doar 4 adezine, în timp ce într-un mediu feripriv ea sintetizează două adezine suplimentare.

  - *Factorii de virulenţă (tabelul 11.2.)*

    Tulpinile de PA izolate de la bolnavii cu MV nu sunt mai virulente decât cele, izolate de la pacienţii fără MV[44]. Ele sunt capabile să producă o mare varietate de factori de virulenţă (exotoxina A, proteaze, lipaze, hemolizine), care induc

necroze tisulare importante. Se pare că efectele negative directe ale factorilor de virulenţă persistă numai în cursul primelor luni de colonizare, deoarece apoi apar anticorpii specifici. Ulterior leziunile inflamatorii bronşice vor fi cauzate probabil de prezenţa *in situ* a complexelor imune[45].

- *Alginaţii*

Transformarea tulpinilor normale în tulpini mucoide reprezintă un fenomen important, ce urmează colonizării cu PA. Acest fenomen constă în sinteza unor exopolizaharide de natură vâscoasă, numite alginaţi. Odată produşi, alginaţii reprezintă unul din principalii factori de virulenţă ai PA, potenţând aderenţa bacteriei la celulele bronşice[46]. Ei antrenează o creştere a vâscozităţii mucusului, fapt care scade activitatea ciliară şi eliminarea mucusului pulmonar infectat. În plus, alginaţii formează un *„scut"* în jurul bacteriei protejând-o de acţiunea antibioticelor, de fagocitoză şi de acţiunea radicalilor liberi[47,48].

Producţia de alginaţi este un fenomen de adaptare la mediul hiperosmolar şi hipoxic întâlnit în MV. Sinteza de alginaţi încetează în momentul în care bacteria este cultivată pe un mediu de cultură.

- *Biofilmul şi comunicarea interbacteriană*

Sinteza de alginaţi poate interveni în formarea biofilmului. Metabolismul bacterian încetineşte, bacteriile devin imobile şi se agregă între ele formând microcolonii[49]. Astfel se creează biofilmul la suprafaţa epiteliului bronşic. Acesta amplifică patogenicitatea bacteriei, crescând rezistenţa acesteia la deshidratare, fagocitoză şi la acţiunea antibioticelor[50,51].

Formarea biofilmului bacterian la suprafaţa mucoasei reprezintă adaptarea definitivă a bacteriei la mediul înconjurător. Pentru majoritatea bacteriilor această adaptare este controlată prin două sisteme de reglare:

- reglarea prin *„quorum sensing"* care permite bacteriilor să comunice între ele şi să-şi armonizeze comportamentul.
- reglarea printr-un sistem compus din două componente care asigură detectarea unor parametri modificaţi (stimuli) prezenţi în jurul bacteriei. Ca răspuns la semnalele primite are loc activarea uneia sau mai multor căi metabolice. Aceşti stimuli sunt asemănători cu cei care reglează sinteza alginaţilor. Unii sunt specifici MV: hiperosmolaritatea, deshidratarea, mediul sărac în fier. Stimulii cei mai importanţi sunt hipoxia; acumularea moleculelor de ADN care cresc vâscozitatea; acumularea peroxidului de hidrogen eliberat de celulele fagocitare; acumularea de lactoferină care fixează indirect fierul liber, împiedicând astfel utilizarea lui de către bacterii.

Producţia de alginaţi şi formarea biofilmului este prezentă la majoritatea pacienţilor cu MV colonizaţi cu PA. Un mic număr de pacienţi colonizaţi nu dezvoltă niciodată tulpini mucoide. Funcţia respiratorie a acestor pacienţi este mai puţin alterată în comparaţie cu cea a pacienţilor colonizaţi cu tulpini mucoide.

Tabelul 11.1. Factorii bacterieni şi structurile gazdei implicate în adeziune[61]

Adezine	Structurile gazdei implicate	Locul de recunoaştere
Pili	Celule epiteliale bronşice	Asialo-GM1, Asialo-GM2
Flagel	Mucine respiratorii Celule epiteliale bronşice	Lanţ glicanic Asialo-GM1
Proteinele membranei externe	Mucine respiratorii	Lanţ glicanic
Exoenzime	Celule epiteliale bronşice	Asialo-GM1 Asialo-GM2
Alginaţi	Celule epiteliale bronşice Mucine respiratorii	Lectine Legături ionice

Tabelul 11.2. Factorii de virulenţă ai P. aeruginosa[61]

Factori de virulenţă	Efect
Citotoxina	Alterarea celulelor şi eliberarea de enzime lizozomale
Hemolizina termolabilă (Fosfolipaza C)	Eliberarea de fosforilcolină plecând de la surfactantul pulmonar
Hemolizina termostabilă (Rhamnolipid)	Detergent la nivelul membranei celulare
Elastaza	Distrugerea elastinei pulmonare, a colagenului de tip 3 şi 4, a proteoglicanilor din structura bazală a ţesutului epitelial, a componentei C3 a complementului
Fosfataza alcalină	Degradarea interferonului gama sau a componentelor complementului
Lipaza	Acţiune sinergică cu fosfolipaza C
Neuraminidaza	Degradarea ţesutului conjunctiv şi a mucinelor
Exotoxina A	Inhibă sinteza proteică a celulelor gazdă prin ADP-ribozilare
Exoenzima S	Acţiune ADP-ribozil-transferază Degradarea IgG şi IgA Adeziune la celulele epiteliale, depolimerizare a filamentelor de actină, rezistenţă la macrofage Inhibă mobilitatea macrofagelor, Favorizează apoptoza fagocitelor
Exoenzima U	Apoptoza celulelor eucariote
Piochelina Pioverdina	Siderofori

Mulţi autori susţin că fiziopatologia infecţiei pulmonare cronice cu PA la bolnavii cu MV are la bază o reacţie de *hipersensibilitate* de tip 3, caracterizată prin: producţia de anticorpi specifici împotriva unui număr mare de antigene bacteriene; complexe imune circulante; concentrare de neutrofile la nivel respirator[61].

d) *Burkholderia cepacia* (BC)

Încă din anii 1980 s-a observat o incidenţă crescută a colonizării bronşice cu BC la pacienţii cu MV. Importanţa colonizării a fost demonstrată în SUA şi în Anglia unde s-a raportat o prevalenţă de 40% în anumite centre specializate[52]. În unele centre medicale din SUA, BC este considerată al 3-lea agent etiologic implicat în infecţiile respiratorii ale bolnavilor cu MV[14]. Severitatea acestei infecţii este variabilă, mergând de la simplul portaj cronic până la o pneumonie necrozantă cu bacteriemie, numită „sindromul cepacia", care determină decesul pacientului într-un interval de săptămâni sau luni. BC rămasă în sinusuri sau trahee poate reinfecta grefa pulmonară la bolnavii cu MV, ceea ce atrage o creştere semnificativă a mortalităţii posttransplant[14]. Aceasta a condus la contraindicarea transplantului cardiopulmonar la bolnavii infectaţi cu BC.

BC este greu de identificat, crescând cu dificultate pe mediile de cultură, unde poate fi mascată de piocianic. Ea necesită medii de cultură speciale, greu accesibile.

BC este o bacterie multirezistentă la antibiotice. Ea posedă o rezistenţă naturală la aminoglicozide şi polimixină. Dacă iniţial ea este sensibilă la betalactaminele antipiocianic şi la sulfametoxazol-trimetoprim, va deveni rapid rezistentă la majoritatea antibioticelor antipiocianic disponibile[14].

Numeroase studii au demonstrat că transmisia BC între pacienţii cu MV se face interuman. Un contact de 10 minute, cum ar fi o vizită între doi bolnavi, ar putea fi suficient. Din această cauză, de-a lungul anilor s-a practicat izolarea bolnavilor colonizaţi cu BC, mergându-se până la excluderea acestora de pe listele de aşteptare pentru transplant. Identificarea recentă a noi specii de Burkholderia a dus la reconsiderarea cunoştinţelor referitoare la epidemiologia şi puterea patogenă a acestei bacterii.

- *Taxonomie şi epidemiologie*

Se disting în prezent 9 genomovaruri ale speciei BC, care sunt numite de obicei „complexul cepacia" *(tabelul 11.3.)*.

Tabelul 11.3. *Nomenclatura actuală a diferitelor specii ale „complexului cepacia"*[52]

Genomovarul de *B. cepacia*	Specia identificată
Genomovarul I	*B. cepacia* „sensu stricto"
Genomovarul II	*B. multivorans*
Genomovarul III (grup A, B)	În curs de denumire
Genomovarul IV	*B. stabilis*
Genomovarul V	*B. vietnamiensis*
Genomovarul VI	În curs de denumire
Genomovarul VII	*B. ambifaria*
Genomovarul VIII	*B. anthina*
Genomovarul IX	*B. pyrrocinia*

Unele specii sunt fitopatogene: *B. vietnamiensis* este patogenă pentru orez, iar *B. cepacia* pentru ceapă. Aceste specii pot fi izolate şi din sputa bolnavilor cu MV. Un studiu efectuat de Lipima[53] a comparat pe plan molecular tulpinile genomovarului III provenite de la pacienţi cu MV cu cele de provenienţă telurică, observându-se o omologie de 99,1%. Deci mediul înconjurător poate reprezenta o sursă de infecţie, dar calea prin care se contaminează bolnavii este încă necunoscută.

Genomovarul III A a fost asociat cu clona epidemică letală Edimburg-Toronto (clona ET12), deoarece are putere patogenă mare.

Tulpinile speciei *B. multivorans* sunt asociate cu infecţii epidemice sau sporadice, unele determinând decesul pacienţilor. *B. vietnamiensis* (tulpină fitopatogenă pentru orez), a fost izolată de mai multe ori de la pacienţi cu MV. Nici un studiu nu permite aprecierea puterii patogene a *B. stabilis* şi a *B. vietnamiensis*.

- *Factori de virulenţă*

Se consideră că BC nu sintetizează nici alginaţi, nici exotoxina A. Cea mai importantă moleculă de adeziune este un pil *(„cable pilus")* cu putere sporită de adeziune la nivelul celulelor epiteliale. BC poate secreta mai multe enzime: o protează ce determină leziuni celulare; o hemolizină implicată în apoptoza şi degranularea fagocitelor; o fosfolipază şi numeroase siderofore care intervin în transportul fierului. Se pare că BC ar putea creşte răspunsul inflamator prin intermediul LPS, care are un potenţial de stimulare al citokinelor mai mare decât al *P. aeruginosa*. BC produce melanină care o protejează de acţiunea radicalilor liberi.

Repartiţia factorilor de virulenţă în funcţie de genomovar este încă necunoscută. Sinteza unor exopolizaharide diferite de alginaţi, numite cepabactine, a fost atribuită genomovarului III.

În *tabelul 11.4.* sunt prezentaţi factorii de virulenţă ai BC „sensu lato"[52].

Tabelul 11.4. *Factorii de virulenţă ai BC*[52]

Factor de virulenţă	Efect
Cable Pilus	Aderenţă la celulele epiteliale Aderenţă la mucine
Proteaza	Leziuni tisulare
Hemolizina	Apoptoză şi degranulare a fagocitelor
Fosfolipaza C	
Siderofore	Fixarea de Fe
Lipopolizaharide	Endotoxine şi stimularea citokinelor
Melanina	Protecţie faţă de radicalii liberi de oxigen

e) *Stenotrophomonas maltophilia* şi *Achtromobacter xylososidans*

Stenotrophomonas maltophilia (SM) şi *Achtromobacter xylososidans* (AX) pot coloniza luni sau ani de zile căile respiratorii ale pacienţilor cu MV[54]. Această coloni-

zare este asociată cu o degradare progresivă a funcţiei respiratorii. Impactul colonizării cu SM şi AX este mai puţin sever decât al colonizării cu BC, fapt susţinut şi de absenţa cazurilor letale. Transmiterea infecţiei între pacienţi este rară, dar posibilă. Prezenţa SM şi AX în sputa pacienţilor cu MV se explică prin rezistenţa la numeroase antibiotice, în special la aminoglicozide şi imipenem (numai *S. maltophilia).* Repetarea curelor de antibioticoterapie i.v. sau utilizarea aerosolilor cu aminoglicozide creşte prevalenţa acestor două specii bacteriene la pacienţii cu MV[55]. Originea contaminării rămâne deseori necunoscută. Aceste două bacterii sunt izolate atât din mediul spitalicesc, cât şi din mediul înconjurător, mai ales din apa potabilă.

f) Mycobacterii atipice

Izolarea mycobacteriilor atipice *(M. avium intracelulare, M. kansasii, M. gordonae, M. chelonae)* nu este rară, variind între 4-20% din cazuri[57]. Rolul lor în agravarea insuficienţei respiratorii este însă insuficient cunoscut.

M. avium intracellulare este izolată din secreţiile respiratorii provenite de la peste 20% din bolnavii cu MV[14]. Prezenţa sa reprezintă o contraindicaţie pentru transplantul cardiopulmonar la bolnavii cu MV, din cauza dificultăţilor în tratamentul etiologic. Deseori infecţia cu *M. avium* este asimptomatică, dar pacienţii pot evolua oricând către o infecţie activă, simptomatică. *M. tuberculosis* este rareori întâlnit.

g) Alţi agenţi etiologici

Din sputa pacienţilor cu MV pot fi izolate şi alte bacterii, cum ar fi cele din genul *Ralstonia (R. picketii, R. paucula, R. gilardii, R. eutropha)* şi cele din genul *Pandoraea (P. apista, P. sputorum)* care au ca habitat în special apa[56].

Aspergillus fumigatus poate fi prezent în secreţiile respiratorii ale bolnavilor cu MV.

Rolul *virusurilor* în patologia pulmonară cronică a bolnavilor cu MV este puţin studiat şi incomplet cunoscut. Frecvenţa şi gravitatea infecţiilor respiratorii virale la copiii cu MV este similară cu cea de la copiii fără MV[14].

EXAMENUL BACTERIOLOGIC AL SPUTEI LA PACIENŢII CU MV

Una dintre principalele preocupări ale clinicianului este aceea de a decela cât mai precoce primo-colonizarea cu *P. aeruginosa* în vederea tratării şi prevenirii colonizării definitive.

Examenul bacteriologic al sputei este dificil, una din principalele probleme fiind legată de calitatea prelevării expectoraţiei.

Exsudatele faringiene sunt deseori recoltate la copiii cu MV. Ele pun în evidenţă o floră bacteriană polimorfă, fără a preciza specia şi nici cantitatea de bacterii prezente la suprafaţa epiteliului sau în mucusul bronşic.

Recoltarea sputei pare a avea o fidelitate mai mare. Ea necesită o etapă de fluidificare a secreţiilor, care antrenează însă o diminuare a sensibilităţii acestui examen.

Sensibilitatea tehnicilor actuale de cultură este de 10^4-10^5 bacterii/ml, ceea ce este insuficient pentru detectarea primo-colonizărilor. Este recomandat să se însă-

mânţeze prelevările nefluidificate direct pe mediile de cultură, pentru a mări şansa de diagnosticare a primo-colonizării. Detectarea genomului bacterian prin PCR ar fi o alterantivă interesantă, dar este încă greu accesibilă.

P. aeruginosa este dificil de identificat, deoarece bacteria poate prezenta 6 tipuri morfologice de colonii: netede şi lucioase, rugoase, plisate, mucoase, gelatinoase şi pitice. Aceste bacterii au un metabolism încetinit, fiind necesare uneori 2-3 zile pentru dezvoltarea lor pe mediile de cultură, ceea ce necesită o incubaţie prelungită şi o urmărire atentă a coloniilor.

S. maltophilia şi *A. Xylosoxidans* sunt dificil de identificat într-o floră bacteriană polimorfă. Utilizarea mediilor selective conţinând vancomicină, amfotericină şi imipenem sau tobramicină sunt recomandate pentru facilitarea izolării lor.

B. cepacia trebuie cercetată în prelevările bronşice ale pacienţilor cu MV. Izolarea ei necesită utilizarea de medii selective prin adăugarea de antibiotice ca polimixină şi bacitracină (mediul OFPBL), polimixină şi ticarcilină (mediul PCA) sau polimixină şi gentamicină (mediul BCSA). Deoarece colonizarea cu BC este de obicei redusă, se recomandă utilizarea prelevatului nediluat şi izolarea BC direct pe mediul selectiv. Aceste medii vor fi apoi incubate la 37°C şi examinate zilnic timp de 5 zile.

Identificarea speciilor din genul *Burkholderia* nu poate fi efectuată decât în laboratoare specializate care pot utiliza concomitent metode fenotipice şi de biologie moleculară.

Bacteriile din Genul *Pandoraea* şi *Ralstonia* sunt şi mai greu de identificat, motiv pentru care frecvenţa lor este în mod cert subestimată.

Consensul European în MV (1999)[61] recomandă:

- Examenul citobacteriologic al sputei corect recoltate pentru cercetarea infecţiei cu PA. Evaluarea colonizării/infecţiei cu PA trebuie efectuată cât mai precoce posibil, fiind indicată la fiecare consultaţie acordată unui pacient cu MV, sau la fiecare 3 luni;
- Trebuie eliminate prelevatele care conţin multe celule epiteliale şi puţine neutrofile (origine salivară);
- În cazul absenţei expectoraţiei se recomandă aspirat faringian sau endolaringian, de preferinţă după o şedinţă de kineziterapie respiratorie sau după inhalarea de soluţie hipotonă;
- La pacienţii care nu expectorează se pot efectua periodic teste serologice pentru PA, pentru a evita rezultatele fals negative ale culturilor. Unii pacienţi purtători ai unor tulpini non-mucoide de PA, care au titru mic sau absent de anticorpi specifici şi care au cantităţi reduse de secreţii pot tolera ani de zile colonizarea fără deteriorarea funcţiilor respiratorii. Însă, majoritatea pacienţilor purtători de PA - tulpini mucoide, au expectoraţie abundentă şi suferă o degradare rapid progresivă a funcţiilor respiratorii.

TRATAMENTUL MUCOVISCIDOZEI

Pacienţii cu MV trebuie dispensarizaţi în centre de îngrijire specializate, care permit o colaborare între clinicieni, microbiologi, kineziterapeuţi, psihologi, dieteticieni şi asistente sociale.

Principalul obiectiv al terapiei în MV este întârzierea degradării progresive a funcţiei respiratorii prin scăderea vâscozităţii şi purulenţei sputei, prin controlarea infecţiei bacteriene şi prin asigurarea unei bune nutriţii, care să contribuie la o bună apărare locală.

Evoluţia MV variază mult de la un pacient la altul. Nu există markeri fiabili pentru a aprecia evoluţia bolii. Există însă nişte parametri orientativi: probele funcţionale respiratorii; gazometria; nivelul gamaglobulinelor serice, care exprimă importanţa supuraţiei bronşice; markerii nutriţionali; examenul citobacteriologic al sputei; bilanţul biologic; ecografia hepatică. Scorul Shwachman se calculează pe baza probelor funcţionale respiratorii, markerilor nutriţionali şi semnelor radiologice. El permite o apreciere orientativă a evoluţiei bolii.

Progresele terapeutice din ultima perioadă au permis o ameliorare semnificativă a prognosticului MV. Speranţa medie de viaţă era de câţiva ani în anii '60, în timp ce actualmente, în centrele specializate ea depăşeşte 30 de ani. În Danemarca, probabilitatea de supravieţuire la 40 de ani a pacienţilor cu MV era estimată în 1995 la 85%[61].

ANTIBIOTICOTERAPIA

Corectitudinea şi calitatea tratamentului infecţiilor bronhopulmonare condiţionează prognosticul vital al pacienţilor cu MV. Antibioticoterapia trebuie să se supună următoarelor reguli generale:

- Alegerea antibioticelor să se facă după analiza bacteriologică a florei bacteriene din expectoraţie, urmată de antibiogramă;
- Evitarea monoterapiei. Se preferă biterapia cu 2 antibiotice bactericide din clase diferite, pentru a preveni apariţia rezistenţei;
- Utilizarea de doze mari, în cure de cel puţin două săptămâni.

Majoritatea suprainfecţiilor provocate de stafilococul auriu şi *H. influenzae* sunt controlate printr-o antibioterapie prelungită per os. Pentru piocianic se utilizează antibiotice din trei clase: betalactamine, aminoglicozide şi fluorochinolone.

Curele de antibiotice ameliorează net starea clinică a pacientului. Având în vedere că infecţia cu piocianic este cronică, se pot recomanda cure trimestriale, chiar şi în absenţa exacerbărilor respiratorii. Beneficiul curelor de antibioticoterapie intravenoasă pare a fi amplificat de administrarea ambulatorie a aerosolilor cu antibiotice.

Studiile clinice placebo-controlate au demonstrat necesitatea tratării cu antibiotice a tuturor pacienţilor cu MV la care apare febră, scădere ponderală, modificarea caracterului expectoraţiei sau a stetacusticii pulmonare. Antibioterapia prelungeşte în mod cert supravieţuirea bolnavilor cu MV. Orice degradare a stării clinice la un pacient cu MV justifică o cură de antibiotice, chiar dacă multe suprainfecţii sunt virale şi chiar dacă starea clinică nu se corelează strict cu încărcătura bacteriană din spută[15]. Astfel, o ameliorare clinică nu se însoţeşte întotdeauna de o reducere a încărcăturii bacteriene din spută.

Se recomandă alegerea antibioticului după antibiograma efectuată tulpinii bacteriene izolate în culturile efectuate din sputa recoltată la sfârşitul unei şedinţe de drenaj prin kineziterapie.

Tratamentul suprainfecţiilor bronşice cu *P. aeruginosa* constă în cure de betalactamine asociate fie cu un aminoglicozid, fie cu o fluoroquinolonă. Durata tratamentului trebuie să fie de 14 zile. O durată mai scurtă scade toxicitatea aminoglicozidelor, dar determină şi o limitare a eficacităţii. Deşi există în prezent un consens european de tratament al infecţiilor cu *P. aeruginosa*[61], rămân în continuare multe neclarităţi referitoare la posologie, la frecvenţa curelor, la administrarea aminoglicozidelor i.v. în una sau două prize zilnice, la utilizarea colimicinei sau a tobramicinei în aerosoli, la utilizarea betalactaminelor în perfuzie continuă.

Recomandările actuale prevăd tratarea cât mai precoce şi cu doze mari a primocolonizării cu *P. aeruginosa*. Pentru acest obiectiv utilizarea aerosolilor cu tobramicină sau colimicină pare din ce în ce mai indicată. Ea permite obţinerea unor concentraţii la nivel bronhopulmonar de 10-80 de ori mai mari decât cele obţinute după administrare intravenoasă, fapt ce permite reducerea frecvenţei efectelor toxice sistemice. Rămâne însă de precizat impactul asupra selecţiei de tulpini bacteriene rezistente *(P. aeruginosa, S. Maltophilia, A. Xylosoxidans)*.

Concentraţiile optime de antibiotic în căile aeriene sunt obţinute prin adaptarea posologiei. Antibioticele pot fi administrate pe cale orală, intravenoasă sau inhalatorie.

Alegerea căii de administrare[61] a antibioticelor este condiţionată de datele clinice:
- pentru eradicarea colonizării/infecţiei precoce cu *P. aeruginosa* se alege calea inhalatorie (tobramicină sau colistină) asociată sau nu cu antibioticoterapie orală (ciprofloxacină);
- pentru un tratament de întreţinere se preferă nebulizarea asociată sau nu cu antibioticoterapia intravenoasă;
- pentru exacerbările acute se preferă administrarea intravenoasă a 2 antibiotice din clase diferite.

- *Antibioticoterapia per os*

În acutizările MV se recomandă utilizarea unor doze mari de antibiotic per os, pentru perioade de 3-4 săptămâni. Se asigură în acest fel şi un control al sinuzitelor cronice bacteriene, frecvent întâlnite la bolnavii cu MV[14,15].

Antibioticoprofilaxia per os este o problemă foarte controversată, deşi ea şi-a dovedit eficacitatea la unii pacienţi[14].

Quinolonele per os sunt antibiotice de obicei active pe piocianic, utile în terapia intermitentă a acutizărilor. Din păcate, utilizarea lor în monoterapie este însoţită de o creştere semnificativă a rezistenţei. De aceea se recomandă utilizarea lor în cure mai scurte de 2-4 săptămâni[11]. Ciprofloxacina p.o. atinge în secreţiile bronşice concentraţii egale cu 40-90% din cele serice.

Antibioticele cu spectru larg (amoxicilină, cefalexină, tetraciclină, sulfametoxazol-trimetoprim) pot fi utile în acutizările pulmonare din MV, deşi ele nu sunt active pe piocianic. Beneficiul clinic obţinut se datorează acţiunii pe alţi agenţi patogeni, a căror creştere este inhibată de tulpinile mucoide de piocianic (stafilococ, *H. influenzae)*[14]. De asemenea, antibioticele cu spectru larg acţionează asupra bacteriilor non-patogene existente în concentraţie foarte mare în căile respiratorii (> 10^5/ml). Ele inhibă producţia de toxine chiar în absenţa distrugerii bacteriene, fapt care scade din efectul nefast al acestora asupra peretelui căilor aeriene[14].

- *Antibioticoterapia parenterală*

Calea parenterală este recomandată pentru acutizările de MV care nu răspund favorabil la antibioticoterapia per os. Ea trebuie să fie ghidată după antibiogramă. Principala ţintă este *P. aeruginosa*. Se recomandă utilizarea unor asocieri de antibiotice în scopul prevenirii selectării de tulpini rezistente. Asocierea cea mai frecvent utilizată este aminoglicozid + betalactamină antipiocianic (ceftazidim, imipenem, ureidopenicilină sau carboxipenicilină)[2,4,5,14,15]. Activitatea antibacteriană a aminoglicozidelor este redusă în secreţiile purulente. Atunci când se suspectează asocierea unui stafilococ auriu, trebuie asociat un antistafilococic.

La bolnavii cu MV s-a observat o creştere a clearance-ului plasmatic al majorităţii antibioticelor, motiv pentru care se recomandă utilizarea unor doze mai mari, administrate la intervale mai mici, pentru perioade de minim 10-14 zile[3]. Astfel, doza de gentamicină recomandată la bolnavii cu MV este de 6-15 mg/kg/zi. Toxicitatea aminoglicozidelor la bolnavii cu MV a fost rareori raportată, dar se recomandă o monitorizare a funcţiei renale şi a nivelului seric de antibiotic.

În *tabelul 5* sunt reunite principalele antibiotice active asupra *P. aeruginosa*, precum şi posologia recomandată în MV, după *Consensul European din 1999*[61].

Dozele de antibiotice recomandate în MV sunt mai mari decât cele uzuale *(tabelul 11.5.)*. Durata tratamentului când se apelează la calea i.v. este de 14 zile, ea putând însă creşte la 21 de zile în funcţie de evoluţia clinică. Criteriile după care se apreciază momentul optim pentru oprirea tratamentului sunt: ameliorarea funcţiei respiratorii, a greutăţii corporale, a stării clinice generale şi a markerilor de inflamaţie[61].

Tabelul 11.5. Antibiotice active asupra P. aeruginosa[61]

Antibiotic	Cale de administrare	Posologie (mg/kg/zi)	Nr. prize/zi	Doza zilnică minimă (g)
Amikacină*	i.v.	30	2	-
Aztreonam	i.v.	150	4	8
Cefepim	i.v.	100-150	2-3	6
Ceftazidimă	i.v.	150-250	3-4	12
Ceftazidimă	i.v.	100-150	continuu	12
Ciprofloxacină	p.o.	30	2-3	1,5-2,25
Colistin	inhal	80-160**	1-2	0,320**
Imipenem	i.v.	50-100	3-4	4
Meropenem	i.v.	60-120	3	6
Netilmicină*	i.v.	10	2	-
Ticarcilină	i.v.	500-750	4	30
Tobramicină*	i.v.	7-10	2	-
	inhal.	150-300**	1-2	0,6

* *doza se ajustează după nivelul seric,* ** *doza se ajustează după vârstă şi situaţie*

Foarte utile în tratamentul infecţiilor cu piocianic sunt asocierile de betalactamine antipiocianic şi inhibitori de betalactamază: ticarcilină/acid clavulanic (Timentin) şi piperacilină/tazobactam (Tazocin), ambele disponibile în România. Dozele recomandate pentru Timentin sunt de 3,1 g, i.v., la fiecare 6 ore, iar pentru Tazocin de 3,375 g, i.v. la fiecare 6 ore.

Din păcate, o parte din tulpinile de *P. aeruginosa* provenite de la bolnavi cu MV devin rezistente la unele antibiotice din *tabelul 5*, motiv pentru care antibiograma este indispensabilă.

- *Antibioterapia în aerosoli (nebulizarea)*

Ideea utilizării căii inhalatorii pentru administrarea antibioticelor la bolnavii cu MV este veche, fiind citată în literatură încă din 1944. Până în 1981 nebulizarea a fost utilizată sporadic. Hodson[58] a fost primul care a aplicat nebulizarea cu gentamicină + carbenicilină la o serie mai mare de bolnavi cu MV, observând unele beneficii evidente.

Nebulizarea constă în administrarea unei substanţe sub forma unei suspensii de particule lichide sau solide într-un gaz. Particulele nebulizate cu un diametru aerodinamic mediu > 5 μ se opresc în căile aeriene superioare, iar cele cu diametrul sub 1 μ sunt ventilate fără a se depune. Este deci necesară obţinerea unui nebulizat ale cărui molecule să aibă diametrul cuprins între 1-5 μ. Cu toate că majoritatea aparatelor disponibile în prezent corespund acestui criteriu, studiile arată că doza de substanţă activă care ajunge la ţintă este modestă, reprezentând numai 10%. Există mari variaţii individuale.

Cu cât afectarea respiratorie evaluată prin probele respiratorii funcţionale şi prin scorul radiologic Chrispin-Norman este mai severă, cu atât mai mic este procentul de antibiotic care ajunge la plămân. Rezultatele modeste ale nebulizării cu antibiotice se datorează şi tehnicii aplicate, hiperreactivităţii bronşice şi mai ales prezenţei dopurilor de mucus. Evaluarea dozelor de antibiotic trebuie să ţină seama de toţi aceşti factori. În plus, unele studii au demonstrat existenţa unui risc potenţial legat de utilizarea soluţiilor hipertonice, care pot induce hipereactivitate bronşică şi bronhospasm.

Sunt validate actualmente 2 sisteme prin care se pot produce aerosoli cu antibiotice:

- sistemul compresor: aerosolii sunt produşi în timpul propulsării gazului printr-un orificiu minuscul (efect Venturi) şi contactului cu o soluţie care conţine antibioticul. Soluţia va fi dispersată în picături microscopice;
- sistemul ultrasonic foloseşte un quartz piezoelectric pentru producerea unei surse de energie cu înaltă frecvenţă, care crează fenomenul de nebulizare la contactul cu principiul activ.

Nebulizarea poate fi recomandată în exacerbările subacute ale MV[14,15].

S-á demonstrat deja că există o ameliorare a funcţiei respiratorii şi o reducere a frecvenţei acutizărilor după administrarea de aerosoli cu tobramicină. Aerosolii cu colistină reprezintă o bună alternativă, având faţă de tobramicină avantajul că nu există riscul de selectare a unor tulpini rezistente la aminoglicozide, care să periclitezeze şi eficacitatea aminoglicozidelor parenterale[7,10,14].

Jansen[7] a studiat comparativ în 1987, timp de 3 luni, eficienţa colimicinei în aerosoli versus placebo, în continuarea unei antibioterapii i.v. El a constatat că degradarea clinică şi a funcţiei respiratorii este mai puţin importantă la bolnavii aflaţi sub colimicină faţă de placebo ($p < 0,05$). Este de preferat să se utilizeze aerosoli în picături cu diametru $\leq 3\ \mu$.

Majoritatea studiilor care au evaluat nebulizarea cu antibiotice sunt discutabile din punct de vedere metodologic: loturi mici de pacienţi; absenţa randomizării; heterogenitatea populaţiilor studiate; posologii variabile; durata scurtă a tratamentului:

În pofida acestor deficienţe metodologice, toate studiile au demonstrat câteva fapte, indiferent de substanţa utilizată:
- absorbţia redusă a antibioticelor prin mucoasa respiratorie şi pasajul sistemic redus;
- toxicitatea scăzută a aminoglicozidelor administrate în aerosoli;
- toleranţă bună;
- penetrabilitate bună a antibioticelor în secreţiile bronşice. Tobramicina poate atinge în secreţii un nivel de 1000-2300 mg/l la 30 minute după nebulizare;
- stabilizarea sau ameliorarea, cel puţin tranzitorie, a funcţiei respiratorii (VEMS, CVF);
- scăderea frecvenţei exacerbărilor infecţioase şi a necesarului de antibiotice i.v.;
- scăderea numărului de spitalizări;
- ameliorarea stării generale şi a greutăţii corporale;
- absenţa eficienţei nebulizării asupra exacerbărilor infecţioase produse de *P. aeruginosa,* chiar şi atunci când se asociază antibioticoterapia i.v.

Din păcate, există în continuare o serie de întrebări: care antibiotice să fie folosite în nebulizări; indicaţiile nebulizării; posologia; riscul de contaminare bacteriană prin deficienţe de igienă; emergenţa de tulpini de PA rezistente la antibiotice; confortul bolnavului.

În ceea ce priveşte alegerea antibioticelor nebulizate este cunoscut faptul că, încă de la început, aminoglicozidele au ocupat un loc important (kanamicina, gentamicina, neomicina, amikacina) şi că, în momentul de faţă, tobramicina pare să prezinte caracteristici excelente de eficacitate, toleranţă şi manevrabilitate.

Printre avantajele aminoglicozidelor se numără: efectul post-antibiotic, activitatea bactericidă a tobramicinei, iar la copii, gustul bine tolerat. Apariţia unei noi forme de prezentare a tobramicinei inhalatorii a fost impusă de problemele determinate de excipient (risc de bronhospasm), precum şi de pH-ul şi osmolaritatea soluţiei nebulizate.

Ramsay[59] a efectuat în 1999 în SUA un studiu multicentric, dublu-orb, placebo-controlat, asupra unui lot de 520 bolnavi cu MV. Timp de 6 luni s-a administrat tobramicină inhalatorie (300 mg de tobramicină, de 2 ori/zi), în cure de 28 de zile, urmate de 28 de zile de pauză. Principalele rezultate ale acestui studiu au fost:
- funcţia respiratorie (VEMS) s-a ameliorat cu 10% în grupul tratat, în timp ce în grupul placebo a scăzut cu 2%. Această ameliorare a fost observată mai ales la grupa de vârstă 13-18 ani;
- densitatea bacteriană în *P. aeruginosa* a scăzut în medie la sfârşitul tratamentului cu 0,8 $\log_{10}$ CFU pe gram de spută în grupul tratat, în timp ce în grupul placebo a crescut cu 0,3 $\log_{10}$ CFU ($p < 0,001$);

- pacienţii care au primit tobramicină au fost spitalizaţi mai rar (-26%) şi au primit mai puţin frecvent antibiotice i.v. (-36%);
- efectele secundare au fost tranzitorii, fiind reprezentate mai ales de acufene (8 bolnavi) şi modificări ale vocii (33 bolnavi). Nu s-au raportat efecte toxice renale sau auditive;
- proporţia pacienţilor trataţi cu tobramicină de la care s-a izolat o tulpina de *P. aeruginosa* cu CMI > 8 mg/l a crescut de la 25% la începutul tratamentului la 32% la sfârşitul studiului, în timp ce în grupul placebo s-a înregistrat o scădere de la 20% la 17%. Autorii subliniază absenţa corelaţiei între sensibilitatea bacteriei la tobramicină şi evoluţia funcţiei respiratorii. S-a luat în discuţie un posibil efect antiinflamator al aerosolilor sau o producţie locală de factori care influenţează virulenţa bacteriei. Apariţia tulpinilor cu rezistenţă crescută la tobramicină pare puţin probabilă. În plus, nivelul înalt de antibiotic realizat la nivel pulmonar face ca nebulizarea cu tobramicină să rămâne eficace şi în cazul selectării de tulpini de PA rezistente. În cazul utilizării intravenoase a aminoglicozidelor, dozele necesare pentru obţinerea unei concentraţii adecvate la nivel pulmonar, care să fie activă pe tulpinile cu sensibilitate diminuată, ar depăşi pragul toxic pentru rinichi şi auz. Neputându-se folosi aceste doze, la nivel pulmonar se realizează concentraţii scăzute, fapt care creşte riscul apariţiei tulpinilor rezistente. Acest fenomen nu este regăsit la colimicină, deoarece aceasta este foarte puţin utilizată pe cale i.v.;
- colonizarea cu *S. maltophilia* a crescut de la 10% la 17%, rezultate similare fiind observate şi pentru *A. xylosoxidas* şi *Aspergillus fumigatus*. Nu s-a raportat însă creşterea frecvenţei aspergilozei;
- numărul de cure de antibiotice i.v. la pacienţii trataţi cu nebulizări de tobramicină a fost mai mic cu 20-25% faţă de grupul placebo, iar necesarul de quinolone per os a scăzut cu 35%.

Pe baza rezultatelor acestui studiu amplu s-a elaborat un protocol, conform căruia se recomandă utilizarea intermitentă a tobramicinei sub formă de aerosoli pentru a crea periodic posibilitatea recolonizării căilor aeriene cu tulpini de *P. aeruginosa* sensibile la tobramicină. Pe de altă parte, inhalarea continuă ar putea favoriza microleziuni la nivelul mucoasei laringelui, care se vindecă numai după oprirea tratamentului.

Dozele utilizate trebuie să asigure obţinerea unei concentraţii de tobramicină în secreţiile respiratorii de cel puţin 10 ori mai mare decât CMI pentru un efect bacteriostatic şi de 25 de ori mai mari decât CMI pentru o acţiune bactericidă[60]. Trebuie subliniat că aceste cifre nu reflectă situaţia bacteriologică de la nivelul broşiilor distale, care sunt dificil sau deloc afectate de nebulizare.

Riscul apariţiei tulpinilor de PA rezistente sau a altor bacterii tobramicin-rezistente *(B. cepacia* sau *S. maltophilia)* impune o supraveghere clinică şi bacteriologică atentă a pacienţilor cu MV trataţi cu antibiotice pe cale inhalatorie.

Un studiu european efectuat pe 115 pacienţi a comparat eficienţa tobramicinei inhalatorii cu cea a colistinei-sulfonat de sodiu nebulizate. La sfârşitul celor 28 de zile ale studiului, densitatea bacteriană a PA a scăzut în cele două grupuri, dar tobramicina a determinat în plus şi o ameliorare a funcţiei respiratorii.

Toți pacienții trebuie să fie instruiți cu privire la curățarea și uscarea nebulizatorului. De asemenea, expirul trebuie făcut printr-un filtru pentru ca antibioticele expirate să nu contamineze mediul înconjurător. Unele spitale posedă chiar un spațiu rezervat inhalațiilor cu antibiotice[61].

- *Rezistența bacteriană la antibiotice în MV*

PA este în mod natural rezistent la numeroase antibiotice: aminopeniciline, cefalosporine de generația 1 și 2 și chiar de generația a 3-a (cefotaxima).

Tulpinile de PA provenite de la pacienții cu MV prezintă o rezistență la betalactamine și aminoglicozide mai mare decât cea observată la bolnavii fără MV. Rezistența este dobândită prin mecanism plasmidic. Piocianicul capătă ușor în bronhiile bolnavului cu MV o formă mucoidă, care antrenează o creștere a rezistenței la antibiotice.

MV implică niște aspecte particulare ale fenomenului de rezistență bacteriană. Astfel, la bolnavii cu MV s-a observat că unele tulpini de piocianic au rezistență încrucișată între betalactamine și aminoglicozide, fenomen care nu a fost descris la pacienții non-mucoviscidozici[15]. Spre exemplu, frecvența rezistenței încrucișate între aztreonam și amikacină este evaluată la 15%. Pentru acest fenomen sunt invocate două mecanisme diferite: plasmide care conferă această dublă rezistență tulpinilor mucoide de *Pseudomonas;* *„rezistență membranară"* bine documentată pentru gentamicină, care se acompaniază de scăderea conținutului membranar în lipopolizaharide, fapt care explică rezistența concomitentă la betalactamine[15].

Evantaiul de antibiotice active asupra piocianicului este relativ limitat. În plus, mulți clinicieni utilizează asocieri de antibiotice din familii diferite (betalactamine + aminoglicozide). În scopul diminuării riscului de selectare a tulpinilor rezistente se recomandă alternarea mai multor antibiotice active și utilizarea moleculelor antipiocianic nou descoperite.

Studiile *in vitro* asupra sensibilității piocianicului la antibiotice pot reprezenta un ghid pentru alegerea antibioticului, dar din păcate, *in vivo,* la bolnavii cu MV există unele condiții particulare care nu pot fi transpuse *in vitro*[10].

Pe plan internațional se recomandă ca antibiogramele efectuate la bolnavii cu MV să fie efectuate prin metoda diluțiilor (cu determinarea CMI) și nu difuzimetric[2,5,13,14].

S-a demonstrat că există corelație între puterea bactericidă a serului în a 4-a zi de tratament și rezultatul bacteriologic, obiectivat prin scăderea cu cel puțin 2 log a numărului de germeni/ml de spută. Prin urmare, activitatea antibacteriană intrinsecă a betalactaminelor poate fi predictivă pentru un succes bacteriologic. Aztreonamul are eficiență similară ceftazidimei asupra tulpinilor de piocianic izolate de la bolnavii cu MV, conducând la eradicarea temporară a infecției în 6/10 cazuri[3,15].

Scăderea volumului zilnic al sputei și diminuarea concentrației de germeni în spută sunt 2 criterii care traduc scăderea presiunii infecției asupra bronhiilor.

Mecanismele de rezistență sunt multiple: inactivarea enzimatică a antibioticului (plasmidică sau cromozomică), modificarea permeabilității peretelui bacterian pentru antibiotic, coexistența ambelor mecanisme. Penicilinazele plasmidice conferă bacteriei rezistență la carboxipeniciline, ureidopeniciline și cefsulodină, dar nu afectează activitatea ceftazidimei, aztreonamului și imipenemului[15]. Tulpinile producătoare de cefalosporinaze cromozomice nu sunt sensibile decât la o singură betalactamină

(imipenem)[15]. Imipenemul devine inactiv asupra tulpinilor care au o diminuare a permeabilităţii peretelui bacterian. Piocianicul poate deveni rezistent la aminoglicozide prin producerea unor enzime inactivatoare codificate de gene plasmidice, precum şi la fluroquinolone ca urmare a unor mutaţii cromozomiale.

În scopul întârzierii selectării de tulpini rezistente se recomandă utilizarea de preferinţă a carboxipenicilinelor şi ureidopenicilinelor (când fenotipul de rezistenţă o permite) şi păstrarea în rezervă a cefalosporinelor de generaţia a 3-a şi a imipenemului[15]. Curele de antibiotice i.v. trebuie prelungite 2-3 săptămâni. Unii autori recomandă reluarea terapiei la reapariţia semnelor clinice, iar alţi autori recomandă sistematic o cură de antibiotice la fiecare 3 luni[15]. Nu există studii randomizate care să compare eficienţa acestor 2 strategii.

B. cepacia este o specie bacteriană rezistentă la numeroase antibiotice, în special la ticarcilină, imipenem, majoritatea cefalosporinelor şi aminoglicozidelor, fosfomicină şi polimixine. Moleculele care pot fi active pe BC sunt: piperacilina, ceftazidima, temocilina, meropenemul, ciprofloxacina, cotrimoxazol. Absenţa unei corelaţii între răspunsul clinic şi sensibilitatea *in vitro* face ca infecţiile cu BC să fie greu de controlat.

Pentru tulpinile multirezistente se recomandă o asociere de 2-3 antibiotice dintre următoarele: ceftazidimă, temocilină sau meropenem cu ciprofloxacină şi/sau aminoglicozid[62].

- *Rolul macrolidelor în infecţiile cu* P. aeruginosa

Tratamentul suprainfecţiilor bronşice cu *P. aeruginosa* ar putea include şi macrolide (eritromicină, claritromicină, azitromicină). Macrolidele nu au nici un efect bactericid asupra *P. aeruginosa*. Ameliorarea clinică constatată sub macrolide poate fi explicată fie prin capacitatea acestora de a inhiba expresia diferiţilor factori de virulenţă ai bacteriei, fie prin proprietăţile imunomodulatoare. Efectul antiinflamator al macrolidelor poate fi explicat printr-o acţiune de inhibare a producerii de radicali liberi de oxigen de către fagocite şi o diminuare a sintezei de interleukine proinflamatorii[63]. Aceste efecte sunt posibile deoarece macrolidele pătrund şi se concentrează bine intracelular. Azitromicina este cea mai potrivită pentru această indicaţie deoarece concentraţia sa intracelulară este cea mai ridicată.

Mai multe studii au arătat că diminuarea puterii patogene a *P. aeruginosa* de către macrolide ar fi corelată cu o scădere a producţiei diferiţilor factori de virulenţă cum ar fi exotoxina A, elastaza şi fosfolipaza C[64]. S-a demonstrat o alterare a biofilmului, legată de scăderea sintezei exopolizaharidelor pentru tulpinile non-mucoide sau a alginatului pentru cele mucoide. De asemenea, se pare că macrolidele scad mobilitatea bacteriană şi sinteza de pili. Toate aceste efecte ale macrolidelor au la bază acţiunea lor directă asupra sintezei de proteine bacteriene. Astfel poate apare o diminuare a sintezei proteinelor bacteriene sau sinteza unor proteine anormale[65].

FAVORIZAREA DRENAJULUI SECREŢIILOR

Drenajul postural, tapotajele toracice, respiraţiile profunde şi tusea voluntară sunt considerate foarte utile pentru drenajul secreţiilor.

Kinesiterapia respiratorie are o importanţă capitală. Ea permite evacuarea secreţiilor prin tuse, prelungind cât mai mult posibil permeabilitatea căilor aeriene.

Pentru lichefierea secreţiilor se utilizează aerosoli ce conţin DNA-ază *(Pulmozyme)*, care hidrolizează ADN-ului extracelular uscat din secreţiile bronşice purulente ale pacienţilor cu MV.

TRATAMENTUL ANTIINFLAMATOR

Antiinflamatoarele nesteroidiene par a fi utile în reducerea edemului mucoasei şi favorizarea eliminării secreţiilor. Unele studii controlate au demonstrat că utilizarea unor doze mari de ibuprofen întârzie deteriorarea funcţiei respiratorii la copiii cu forme uşoare sau moderate de boală. Acest efect nu a fost observat şi la adulţi[14]. Terapia AINS trebuie obligatoriu însoţită de antibioticoterapie.

Indicaţiile corticosteroizilor sistemici nu sunt bine stabilite, iar utilizarea lor pe termen lung este grevată de riscul efectelor adverse.

Corticoizii inhalatorii sunt deseori utilizaţi, dar beneficiul lor nu a fost demonstrat prin trialuri clinice controlate.

BRONHODILATATOARELE

Bronhodilatatoarele pot favoriza eliminarea secreţiilor stagnante la unii bolnavi cu MV, dar ele au cel puţin două dezavantaje importante: accelerarea transportului anormal de Na^+, reducerea paradoxală a fluxului aerian[14]. Din aceste motive bronhodilatatoarele trebuie utilizate intermitent şi cu precauţie la adulţii cu MV.

Inhalarea unor substanţe cu efect mucolitic şi lavajele bronşice repetate nu au o eficienţă dovedită.

Bronhodilatatoarele trebuie însă folosite ori de câte ori există un bronhospasm reversibil la explorările funcţionale respiratorii.

TRANSPLANTUL CARDIOPULMONAR

El este recomandat pacienţilor aflaţi în stadiile finale ale bolii. Supravieţuirea la 1 an după transplant este apreciată la 80-90%, iar după 5 ani la 50%[14]. În aşteptarea transplantului aceşti pacienţi trebuie să primească un tratament antibiotic intravenos prelungit, timp de câteva luni[15].

ALTE MĂSURI TERAPEUTICE

• *Regim igienodietetic*

Nevoile calorice sunt crescute din cauza infecţiilor cronice şi creşterii activităţii respiratorii. De aceea mulţi bolnavi ajung să sufere de malnutriţie, fapt care antrenează o scădere a capacităţii de apărare locală.

Regimul alimentar clasic recomandat era hipercaloric, hiperprotidic, sărac în acizi graşi cu lanţ lung şi bogat în trigliceride cu lanţ mediu, dar era dificil de obţinut. Utilizarea extractelor pancreatice şi a concentratelor lipidice a permis diminuarea steatoreei reziduale. Trebuie asigurat un supliment de vitamine liposolubile (A, D, E, K) şi de oligoelemente, în special zinc şi seleniu. Un supliment de acizi graşi esenţiali poate avea un rol benefic antiinflamator. De asemenea, trebuie compensate pierderile sudorale de clorură de sodiu. Pacienţii cu MV trebuie bine hidrataţi.

• *Vaccinarea copiilor* cu MV trebuie efectuată după calendarul obişnuit, iar vaccinul antigripal anual este obligatoriu. Vaccinul antipneumococic nu este recomandat de rutină, deoarece pneumococul nu face parte dintre patogenii frecvent întâlniţi în MV.

• *Oxigenoterapia* este recomandată în caz de insuficienţă respiratorie cronică. Iniţial este suficientă oxigenoterapia nocturnă, apoi ea devine permanentă. Oxigenoterapia se asociază sau nu cu ventilaţia nazală noninvazivă.

• În caz de anomalii biologice hepatice, mai ales colestază, este utilă începerea unui tratament cu acid ursodezoxicolic. În cazul unei hipertensiuni portale cu varice esofagiene se are în vedere o scleroterapie endoscopică sau o derivaţie chirurgicală.

• *Insulina* este necesară în caz de diabet, având în vedere caracterul său insulinopriv.

• *Profilaxia colonizării cu PA:*
  - izolarea pacienţilor cu MV colonizaţi cu PA de cei non-colonizaţi;
  - decontaminarea rezervoarelor de PA din centrele de MV: aparate de nebulizare, chiuvete, toalete etc.;
  - dezinfectarea mâinilor atât pentru pacienţi cât mai ales pentru personalul medical.

PERSPECTIVE TERAPEUTICE

Descifrarea patogenezei moleculare a MV a permis lansarea unor noi mijloace terapeutice, aflate actualmente în studii clinice. Dintre acestea merită amintite următoarele: antiproteazele inhalatorii sau orale; corectarea perturbărilor transportului ionic transmembranar cu agonişti ai receptorilor P2Y2; amplificarea procesării celulare şi a funcţiei CFTR; transferul genetic în celulele epiteliului respirator a fragmentului de ADN care codifică o CFTR normală, folosind ca vector adenovirusurile sau complexele ADN-lipozomi[14].

În momentul de faţă se încearcă punerea la punct a unui vaccin anti-piocianic destinat pacienţilor cu MV. Administrarea vaccinului conjugat polizaharid-exotoxină A pare a avea o anumită eficacitate clinică. Este în desfăşurare în prezent un studiu

european multicentric cu un vaccin bivalent, în care au fost incluşi deja peste 500 de pacienţi.

MV rămâne o maladie gravă, incurabilă, fără tratament etiologic, dar evoluţia ei este într-o continuă ameliorare, ca urmare a perfecţionării metodelor de îngrijire.

Prevenţia genetică este în prezent posibilă. Grefa pulmonară reprezintă actualmente o mare speranţă. Sunt în curs de evaluare metode de terapie genică *in vitro*.

Bibliografie:

1. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis assessment of severity, initial antimicrobial therapyand preventative strategies. A consensus statements. Am Rev Resp Crit Care Med 1995; 153: 1711.

2. Bartlett JG. Management of respiratory tract infections. Williams & Wilkins 1997.

3. De Groot R. Antibiotics pharmacokinetics in cystic fibrosis. Clin. Pharmacokinetics, 1987; 13: 228-253.

4. De Montalembert M et al. Problemes infectieux actuels poses par mucoviscidose. Lettre de l'infectiologue, 1989; 4: 256-261.

5. Fein A, Grossman R. Diagnosis and management of pneumonia and other respiratory infections. First edition, 1999.

6. Fick RB. Pathogenesis of the P. aeruginosa lung lesion in cystic fibrosis. Chest, 1989; 96: 158-164.

7. Jensen T et al. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic P.aeruginosa lung infection. J. Antimicrob. Chemother, 1987; 19: 831-838.

8. Kerem BS et al. Identification of the cystic fibrosis gene:genetic analysis. Science,1989; 245: 1073-1080.

9. Le Popi - guide de traitement. 6eme edition, 1999.

10. ModaiJ et al. Antibioticoterapie des infections a P. aeruginosa. Press Med, 1986; 15: 1417-1420.

11. Read RC, Morrissey I. Clinician's manual on respiratory tract infections and fluoroquinolones; Science & Press, 1997.

12. Scott J et al. Heart lung transplantation for cystic fibrosis. Lancet, 1988; 2: 192-194.

13. The Sanford - guide to antimicrobial therapy; thirty - first edition, 2001.

14. Donowitz GR, Mandell GL. Acute pneumonia. Chapter 57. Cystic fibrosis. Chapter 61. In: Mandell GL, Benett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. Fifth edition, 2000;717-74 / 767-772.

15. Gehano P, Leophonte P. Infections des voies respiratoires hautes et basses. Edition nouvelle, 1997, pag 193-205.

16. Sermet-Gaudelus et al. Mucoviscidose: physiopathologie, genetique, aspects cliniques et therapeutiques. Encycl Med Chir, Pediatrie, 4-060-P-10, 2002, 23 p.

17. Vankeerberghen A et al. The cystic fibrosis transmembranar conductance regulator. Journal of Cystic Fibrosis 2002; 1: 13-29.

18. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. Cell 1993; 73: 1251-1254.

19. Roussey M. Circonstances diagnostiques et depistage neonatal. Rev Prat, 2002.

20. Roussey M. La mise en place du depistage neonatal de la mucoviscidose en France. Reference Mucoviscidose 2002; 7: 35-39.

21. Guillot M. Depistage neonatal systematique. Arch Pediatr 2001; 8: 833-837.

22. Mongodin E. Fibronectin-binding proteins of Staphylococcus aureus are involved in adherence to human airway epithelium. Infect Immun 2002; 70: 620-630.

23. Huang NN. Clinical features, survival rate, and prognostic factors in young adults with cystic fibrosis. Am J Med 1987; 82: 871-879.

24. Govan JR. Microbiology of lung infection in cystic fibrosis. Br Med Bull 1992; 48: 912-930.

25. Ratjen F. Effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of P. aeruginosa acquisition in patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulm 2001;31: 13-16.

26. Marks MI. Clinical significance of Staphylococcus aureus in cystis fibrosis. Infection 1990; 18: 53-56.

27. Rao G. MRSA in cystic fibrosis. J Hosp Infect 1998; 40: 179-191.

28. Pier GB. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is an epithelial cell receptor for clearance of P. aeruginosa from the lung. Proc. Natl. Acad. Sci USA 1997; 94: 12088-12093.

29. Goldberg JB. The role of the CFTR in susceptibility to P. aeruginosa infections in cystic fibrosis. Trends Microbiol 2000; 8: 514-520.

30. Schroeder TH. Transgenic cystic fibrosis mice exhibit reduced early clearance of P. aeruginosa from the respiratory tract. J Immunol 2001; 166: 7410-7418.

31. Goldberg JB. The role of the CFTR in susceptibility to P. aeruginosa infections in cystic fibrosis. J Microbiol, 2001; 5: 236-241.

32. Gerceker AA. Impact of heterogenity within cultured cells on bacterial invasion. Infect Immun 2000; 68: 861-870.

33. Parad RB. Pulmonary outcome in cystic fibrosis is influenced primarily by mucoid P. aeruginosa infection and immune status and only modestly by genotype. Infect Immun 1999; 67: 4744-4750.

34. Kammouny W. Altered cytokine production by cystic fibrosis tracheal gland serous cells. Infect Immun 1997; 65: 5176-5183.

35. Tabary O. Selective up-regulation of chemokine IL8 expression in cystic fibrosis bronchial gland cells in vivo and in vitro. Am J Pathol 1998; 153: 921-930.

36. Tabary O. Genistein inhibits constitutive and inducible NF-kappaB activation and decreases IL8 production by human cystic fibrosis bronchial gland cells. Am J Pathol 1999; 155: 473-481.

37. Tabary O. Relationship between I-kappaB-alpha deficiency, NF-kappaB activity and interleukin-8 production in CF human airway epithelial cells. Pflugers Arch 2001; 443: S40-4.

38. Prakobphol A. Separate oligosacaccharide determinants mediate interactions of the low-molecular-weight salivary mucin with neutrophils and bacteria. Biochemistry 1999; 38: 6871-6825.

39. Verman EC. Binding of human high-molecular-weight salivary mucins (MG1) to Haemophilus parainfluenzae. J Dent Res 1995; 74: 351-357.

40. Simth JJ. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. Cell 1996; 85: 229-236.

41. Knowles MR. Ion composition of airway surface liquid of patients with cystic fibrosis as compared with normal and disease-control subjects. J Clin Invest 1997; 100: 2588-2595.

42. Schroeder TH. Lack of adherence of clinical isolates of P. aeruginosa to asialo-GM1 on epithelial cells. Infect Immun 2001; 69: 719-729.

43. Scharfman A. Adhesion of P. aeruginosa to respiratory mucins and expresion of mucin-binding proteins are increased by limiting iron during growth. Infect Immun 1996; 64: 5417-5420.

44. Govan JR. Microbial pathogenesis in cystic fibriosis: mucoid P. aeruginosa and Burkholderia cepacia. Microbiol Rev 1996; 60: 539-574.

45. Moss RB. Association of systemic immune complexes, complement activation and antibodies to P. aeruginosa lipopolysaccharide and exotoxin A with mortality in cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis; 133: 648-652.

46. Marty N. Effects of characterised P aeruginosa exopolysaccarides on adherence to human tracheal cells. J Med Microbiol 1998; 47: 129-134.

47. Baltimore RS. Immunologic investigations of mucoid strains of P. aeruginosa: comparison of susceptibility to opsonic antibody in mucoid and nonmucoid strains. J Infect Dis 1980; 141: 238-247.

48. Simpson JA. Alginate inhibition of the uptake of P. aeruginosa by macrophages. J Gen Microbiol 1998; 134: 29-36.

49. Nevens DE. Role of alginate and its O acetylation in formation of P. aeruginosa microcolobnies and biofilms. J bacteriol 2001: 183: 1047-1057.

50. Meluni GJ. Mucoid P aeruginosa growing in a biofilm in vitro are killed by opsonic antibodies to the mucoid exopolysaccharide capsule but not by antibodies produced during chronic lung infection in cystic fibrosis. J Immunol 1995; 147: 559-567.

51. Broun A.A dose response study of antibiotic resistance in P. aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 640-646.

52. Isles A. Pseudomonas cepacia infection in cystic fibrosis: an emerging problem. J Pediatr 1984; 104: 206-210.

53. Lipuma JJ. An epidemic Burkholderia cepacia complex strain identified in soil. Lancet 2002; 259: 2002-2003.

54. Saiman L. Identification and antomicrobial susceptibility of Alcaligenes xylosoxidans isolated from patients with cystic fibrosis. J Clin Microbiol 2001; 39: 3942-3945.

55. Mooney L. A survival of Stenotrophomonas maltophilia following exposure to concentrations of tobramycin used in aerosolized therapy for cystic fibrosis patients. Int J Antimicrob Agents 2001; 17: 63-66.

56. Coenye T. Description of Pandoraea gen. Int J Syst Evol Microbiol 2000; 50: 887-899.

57. Cullen AR. Mycobacterium abscessus infection in cystic fibrosis. Colonization or infection? Am J Respir Crit Care Med 2000; 6: 397-398.

58. Hodson ME. Aerosol carbopenicilin and gentamycin treatment of P. aeruginosa in patients with cystic fibrosis. Lancet 1981; 8256: 1137-1379.

59. Ramsey B. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1999; 340: 23-30.

60. Pai VB. Efficacy and safety of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2001; 32: 314-327.

61. Doring G. Antibiotic therapy against P. aeruginosa in cystic fibrosis: a European consensus. Eur Respir J 200; 16: 749-767.

62. Bonacorsi S. Comparative in vitro activites of meropenem, imipenem, temocilin, piperacilin and ceftazidim in combination with tobramicin, rifampicin or ciprofloxacin against Burkholderia cepacia isolates from patients with cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 213-217.

63. Ianaro A. Antiinflammatory activity of macrolide antibiotics. J Pharmacol Exp Ther 2000; 292: 156-163.

64. Molinari G. Inhibition of P. aeruginosa virulence factors by subinhibitory concentrations of azithromycin and other macrolides. J Antimicrob Chemother 1993; 31: 681-688.

65. Tateda K. Direct evidence for P. aeruginosa activity of macrolides. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2271-275.

CAPITOLUL 13

TUBERCULOZA PULMONARĂ

DEFINIȚIE

Tuberculoza (TBC) este o boală infecto-contagioasă cu caracter cronic care în absența tratamentului evoluează în pusee, cu consecințe din ce în ce mai severe, până la deces. Agentul etiologic face parte din familia *Mycobacteriacee,* grupul micobacteriilor patogene *(Mycobacterium tuberculosis* de tip uman sau bacilul Koch, *M. bovis* şi *M. africanum).*

ISTORIC

Conform studiilor pe fosile, infecția tuberculoasă a apărut la Hommo sapiens în neolitic, odată cu sfârşitul ultimei glaciațiuni, în momentul trecerii de la stilul de viață seminomad - de vânători-culegători, la o societate de agricultori şi crescători de animale. În acel moment, coabitarea strânsă cu acestea a permis trecerea tuberculozei bovine la om, cu selectarea în timp unei specii noi de Mycobacterii, specifice omului, *M. tuberculosis* de tip uman. Studiile genetice confirmă filiația între *M. bovis* şi bacilul Koch.

Trecerea la civilizația de tip citadin a creat condiții optime pentru dezvoltarea fenomenului epidemic. Amplitudinea endemiei a depins dintotdeauna de nivelul de civilizație (bunăstare, existența sistemului sanitar public, stabilitate socială).

Infecția tuberculoasă pare să fi evoluat endemic de-a lungul timpului, cu frecvente vârfuri epidemice, urmând îndeaproape expansiunea (colonizări, migrații) populațiilor din Lumea veche, devenind pandemie. O denumire, actualmente desuetă, este de „ciuma albă".

În teritoriile „nou cucerite" primul fenomen consta într-un val epidemic foarte amplu, care (împreună cu alte boli epidemice ale Lumii vechi - variolă, rujeolă, varicelă) ducea la o decimare rapidă a populației indigene. În final, prin selectarea indivizilor mai rezistenți şi amestecarea cu coloniştii europeni, s-a ajuns la profilul european de endemie.

Numele de *Tuberculoză* provine din aspectul de tuberculi al leziunilor pulmonare descoperite la autopsie.

Agentul patogen a fost identificat în 1882 de Robert Koch, iar în 1896 Lehman şi Newmann au definit familia căreia îi aparține ca Mycobacteriaceae (datorită aspectului de peliculă de mucegai pe care îl capătă cultura de *M. tuberculosis* la suprafața unui mediu nutritiv lichid - în greacă Myces = ciupercă, mucegai, iar bacterion = bastonaş).

EPIDEMIOLOGIE

Tuberculoza tinde să redevină cea mai importantă boală infecto-contagioasă din lume, atât datorită incidenței în continuă creştere (anual se înregistrează la nivel

mondial mai mult de 10 milioane cazuri noi) dar şi mortalităţii deosebite (mai mult de 3 milioane anual) cu toate că boala beneficiază de un tratament teoretic eficient. Deşi într-o serie de ţări cu standard de viaţă ridicat incidenţa tuberculozei pare să fie într-o continuă şi stabilă scădere, o serie de fenomene readuc problema tuberculozei în prim-plan. În primul rând, apariţia şi dezvoltarea în ultimii 20 de ani a pandemiei de infecţie HIV/SIDA (TBC este cea mai frecventă infecţie oportunistă în SIDA), a dus la apariţia unui număr crescut de susceptibili de infectare, în final ridicând numărul de surse de infecţie, adică expunerea populaţiei generale la *M. tuberculosis*. În al doilea rând, apariţia, în special în fostele ţări comuniste (cel mai mult în Rusia şi statele CSI) a fenomenului de *tuberculoză multidrog rezistentă* (rezistenţa tulpinii izolate la cel puţin 2 medicamente antituberculoase majore) sau ***M****ultiple-****D****rug-****R****esistant* ***T****uberculosis* **(MDR-Tb)**, şi răspândirea infectării cu astfel de tulpini prin al treilea fenomen, anume creşterea explozivă a emigraţiei (căderea Cortinei de fier, pauperizarea populaţiei în cursul tranziţiei, războaie şi conflicte interetnice regionale), întoarce practic în timp terapia tuberculozei în era pre-antibiotică (de la introducerea Rifampicinei în tratamentul TBC în deceniul VII al secolului XX, nu s-a mai descoperit nici un alt medicament antituberculos major, ci numai medicamente de rezervă, zise minore, mai puţin eficiente, mai toxice, cu efecte secundare mai frecvente, şi mai scumpe, principalul motiv fiind lipsa de interes a companiilor farmaceutice în investiţiile pentru cercetarea tratamentului unei boli aflate aparent sub control).

În România, de la introducerea tratamentului sistematic cu medicamente eficiente în 1950, tuberculoza a înregistrat un declin constant până în 1980. După o perioadă de relativă stabilitate între anii 1981 şi 1988, se constată o creştere continuă a incidenţei de la an la an *(tabelul 13.1)*. La ora acesta, România se găseşte pe primul loc ca incidenţă din Europa „tradiţională" (republicile foste sovietice din Asia centrală au o incidenţă mai mare), în fapt nivelul este de tip „sub-saharian" *(tabelul 13.2.)*. Prin implementarea la toate nivelurile a sistemului de diagnosticare, raportare şi tratament cuprins în Programul Naţional de Control al Tuberculozei elaborat în colaborare cu Organizaţia Mondială a Sănătăţii, bazat pe strategia DOTS *(**D**irectly **O**bserved **T**reatment)*, se speră ca, după o nouă creştere, datorată ameliorării diagnosticului, incidenţa să rămână staţionară, ca prim semn al redobândirii controlului. Acest obiectiv pare să fi fost atins în 2002-2003 *(tabelul 13.3.)*. Totalul numărului de cazuri a fost în 2002 de 30.984, în 2003 29.470, dintre care 26.567 cazuri noi în 2002 (25.245 în 2003) şi 4.417 recidive în 2002 (4.225 în 2003).

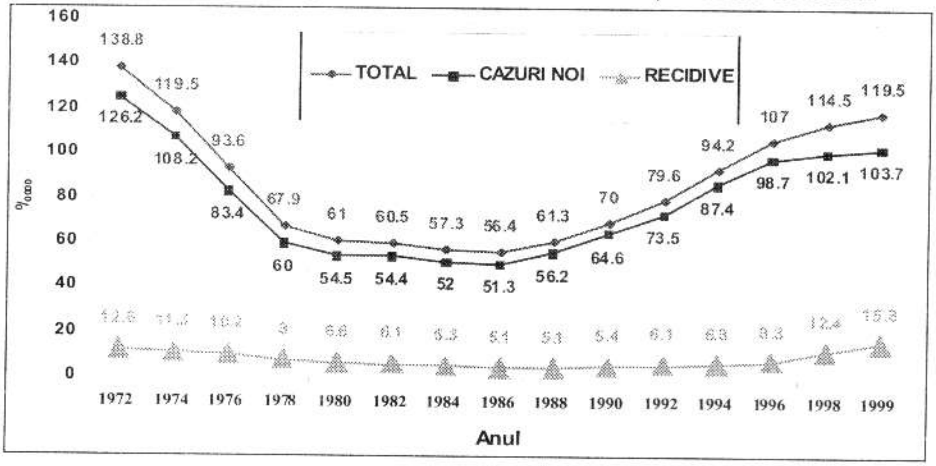
ETIOPATOGENIE

Ordinul *Actinomicetales* cuprinde alături de familia *Mycobacteriaceae* şi familiile *Nocardiaceae, Actinomycetaceae, Thermoactinomycetaceae, Thermomonosporaceae* şi *Streptomycetaceae*. În cadrul familiei *Mycobacteriaceae* se regăseşte un singur gen, genul Mycobacteria care cuprinde două subgenuri: cu creştere rapidă şi cu creştere lentă. S-au descris peste 50 de specii de micobacterii, unele (cu creştere lentă) strict patogene pentru om (grupul tuberculosis din care face parte şi bacilul Koch) şi pentru unele specii animale, oportuniste (denumite atipice) şi strict saprofite (cele mai multe cu creştere rapidă).

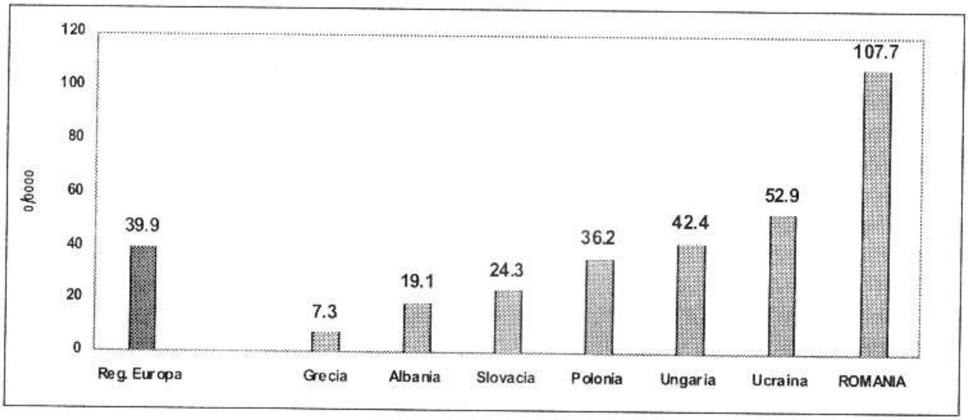
Speciile de micobacterii au în comun o serie de caractere definitorii: sunt bacili slab Gram (+) subţiri, imobili, nesporulaţi şi neîncapsulaţi, aerobi, cu multiplicare

lentă și posedă caracterul de *acid-alcoolo-rezistență* (tradusă prin relativa rezistență la decolorare cu amestec de acid cu alcool, după o colorare prealabilă).

Tabelul 13.1. *Incidența tuberculozei în România în perioada 1972-1999*



Tabelul 13.2. *Incidența tuberculozei în câteva țări din Europa Centrală și de Est - 1997*



Tabelul 13.3. *Incidența tuberculozei în perioada 2002-2004*

	2002	2003
Cazuri noi	121,9/100.000	116,2/100.000
Recidive	20,3/100.000	19,4/100.000
Global	142,2/100.000	135,6/100.000

Din punct de vedere al comportamentului cromatic al coloniilor față de lumină, micobacteriile se împart în fotocromogene (incolore la întuneric, se colorează la expunerea la lumină), scotocromogene (colonii colorate indiferent de expunerea la

radiaţia luminoasă) şi necromogene (incolore indiferent de condiţiile de cultivare); speciile strict patogene pentru om sunt necromogene.

1. **Subgenul micobacterii cu creştere lentă** (colonii după 14-30 zile; timp de generaţie 14-24 de ore); specii strict patogene la om.

a. Complexul M. tuberculosis cu (sub)speciile:
- M. tuberculosis (Koch, 1882)
- M. bovis
- M. africanum

b. M. laprae (Hansen, 1874)

Specii facultativ patogene la om, (oportuniste) şi/sau saprofite
- *Fotocromogene:* M. kansasii, M. marinum, M. simiae, M. asiaticum
- *Scotocromogene:* M. scrofulaceum, M. gordonae, M. szulgai
- *Necromogene:* Complexul MAI (M. avium - M. intracelulare), M. ulcerans,
- M. paratuberculosis, M. xenopi ş.a.

2. **Subgenul micobacterii cu creştere rapidă** (colonii la 5-7 zile; timp de generaţie 4-5 ore)
- Grup I non-cromogen: M. fortuitium, M. chelonei
- Grup II termofil: M. smegmatis, M. philei
- Grup III scotocromogen
- Grup IV Altele: M. vaccae ş.a

Micobacteriile sunt bacili de aproximativ 3-10 μm lungime şi 0,3-0,6 μm lăţime (dimensiunile şi forma variază foarte mult funcţie de condiţiile de cultivare, de existenţa unui tratament antituberculos în cazul examinării unui produs patologic). Gruparea bacililor în colonii se face în mici grămezi (dispunere laxă, asemenea unor buşteni într-o gireadă), cu excepţia b.K. care are o dispunere particulară în „corzi" sau benzi şerpuitoare.

Clasic, micobacteriile se compun din *protoplast* şi peretele celular. Protoplastul cuprinde citoplasma (conţine granule electronodense – polifosfaţi – şi vacuole translucide – lipide), corpul nuclear (fără membrană) şi membrana citoplasmatică (separă citoplasma de peretele celular). „Mapping"-ul genomului micobacterian a arătat existenţa unor fragmente (gene) comune tuturor speciilor genului, unor fragmente specifice de grup (grupul tuberculosis, atipici sau saprofiţi), gene definitorii de specie sau de tulpină.

Peretele celular micobacterian este cel mai complex descris până în prezent, fiind compus din 3 straturi: intern, mijlociu şi extern. Stratul intern este constituit din *mureină* (macromolecule de peptidoglican dispuse în reţea) şi conferă celulei formă şi rezistenţă. Stratul mijlociu conţine arabinogalactan de ale cărui molecule se leagă o reţea densă de molecule de acizi micolici, de care la rândul lor se leagă lipide conţinând dizaharidul trehaloză (sulfolipide – acid micoseric + trehaloză – şi cord factor – dimicolat trehaloza). Acest strat conferă acid-alcoolo-rezistenţă. Stratul extern este compus din numeroase molecule lipidice denumite *micozide,* specifice de specie sau chiar de tulpină, cu numeroase roluri (morfologia coloniilor, locus de fixare pentru bacteriofagi, rezistenţă la enzimele lizozomale ale celulelor fagice în cazul micobacteriilor patogene utilizatoare de parazitism intracelular).

Micobacteriile patogene (pentru om sau alte specii animale) prezintă caracterul de *dublu parazitism:* intracelular (practic nu se multiplică decât intracelular sau în

cazeumul foarte proaspăt - medii foarte acide) şi de specie (multiplicarea se realizează optim doar în condiţii asemănătoare celor întâlnite în organismul specific parazitat). De exemplu, micobacteriile aparţinând complexului MAI (avium - intracelularae) cresc optim la 41 grade Celsius, M. tuberculosis de tip bovin se multiplică cel mai bine în condiţii de microaerofilie (determină rar infecţii respiratorii la bovine). N.B. transmiterea infecţiei prin lapte necesită afectare tuberculoasă mamară; bacilul Koch are creşterea optimă la 37 grade Celsius şi într-o atmosferă mai bogată în bioxid de carbon (compoziţie gazoasă întâlnită la nivel alveolar), iar M. leprae nu se multiplică în afara corpului uman (nu s-a reuşit multiplicarea lui nici pe culturi celulare).

M. tuberculosis este foarte sensibil la radiaţia ultravioletă, inclusiv cea naturală şi la solvenţi liposolubili.

Sursa naturală de infecţie o constituie în majoritatea cazurilor pacientul bolnav - rezervor uman (TBC pulmonar pozitiv la examenul microscopic direct - înalt eliminatoare de bacili - sau TBC extrapulmonar „deschis" - TBC renal sau ganglionar fistulizat la piele), sau animalul bolnav (sursă de importanţă din ce în ce mai mică, atât prin control veterinar, cât şi prin prelucrarea produselor animale - pasteurizarea laptelui). Calea de transmitere este, în imensa majoritate a cazurilor, aeriană (alte căi de transmitere: digestivă, inoculare directă conjuctivală, foarte rar sexuală).

Vehicularea infecţiei se face prin picăturile Pflügge, din care prin uscare rezultă *nucleosoli (droplet nucleus),* care sunt particule fine, cu diametrul mai mic de 10 μm, ceea ce le permite să plutească în atmosferă timp îndelungat. Prin uscarea lor rezultă praful bacilifer, care, odată inhalat, pentru a realiza infecţia, trebuie să ajungă la nivelul alveolelor pulmonare, oriunde s-ar depune în altă parte la nivelul mucoasei respiratorii fiind epurate de clearance-ul muco-ciliar. În cazul tuberculozei cantitatea minimă infectantă este de un bacil.

Cel mai frecvent, aspirarea particulei infectante se face în jumătatea inferioară a câmpurilor pulmonare, în zonele mai bine ventilate.

La nivel alveolar, particula infectantă este fagocitată de macrofagele locale, realizându-se un fagozom, din care prin cuplare cu un lizozom rezultă un fago-lizozom, în interiorul căruia enzimele lizozomale încearcă digerarea particulei. Macrofagele „de repaus" (neactivate) nu posedă echipamentul enzimatic necesar distrugerii peretelui micobacterian, în consecinţă prin diviziune se distruge fagolizozomul, cu eliberarea de enzime proteolitice în citoplasmă, iniţiind autodigestia celulară (balonizare, distrofie tulbure, în final moartea celulei). Macrofagele eliberează diferite citokine (interleukine IL-2, IL-6, IL-8, produşi de degradare ai acidului arahidonic, fie pe calea lipooxigenazei, fie pe calea ciclooxigenazei - TNF-α sau *caşectina,* proteine vasoactive). În acest mod se eliberează un număr sporit de bacili, care la rândul lor vor fi fagocitaţi de alte macrofage, chemate de factorii eliberaţi de moartea celulară. Nici PMN-urile, sosite în mare aflux, nu pot digera bacilii. Alături de celulele fage vor apare prin chemotactism diferite subpopulaţii limfocitare (mai ales L T4), constituindu-se treptat un focar pneumonic (afectul primar), care creşte continuu în această fereastră imunologică. O parte din celulele care au fagocitat bacili trec înapoi prin capilarele limfatice către staţiile limfatice loco-regionale (ganglionii hilari şi mediastinali ipsilaterali), de unde prin canalul, respectiv ductul toracic, trec în circulaţia venoasă cavă su-

perioară. Pe această cale apare o diseminarea hematogenă sistemică, în cursul căreia apar diseminări în toate organele.

Această situaţie durează aproximativ 6-8 săptămâni, până în momentul în care macrofagele (care au capacitatea de a păstra epitopii semnificativi în cursul digestiei structurilor străine) reuşesc să prezinte la suprafaţa membranei celulare, în asociere cu componentele complexului major de histocompatibilitate, antigenele semnificative către o clonă de limfocite T4 fără memorie, acestea căpătând memorie anti-tuberculoasă. Prin eliberarea de interleukine (IL-2) şi interferon γ, se activează macrofagele, care ajung să exprime un bogat echipament enzimatic litic, capabil să distrugă peretele micobacterian. Afluxul celular loco-regional mult sporit se traduce prin limfangită între focarul primar şi ganglionii hilio-mediastinali, care se hipertrofiază, rezultând complexul primar tuberculos (afect primar, limfangită, adenopatie hilară sau mediastinală).

Caracterul histologic al leziunilor se transformă din afectare de tip pneumonic (spaţii alveolare umplute cu exsudat fibrinos, cu celularitate diversă reactivă şi un conţinut mare de bacili), în focare cu bogată celularitate mononucleară (macrofage şi limfocite), cu tendinţă de izolare prin celule epitelioide (macrofage activate implicate într-un intens proces de sinteză, cu important rol bactericid şi bacteriostatic) şi cu numeroase celule Langhans (celule multinucleate rezultate din contopirea mai multor macrofage, cu nuclei dispuşi în coroană la periferie, au semnificaţie de proces inflamator cronic) şi cu conţinut relativ sărac de bacili. Limfocitele întâlnite sunt CD4+ helper, CD8+ (natural killer, implicate în procesul de distrugere a celulelor infectate), aflate într-un raport de 4,3/1, precum şi aşa-zisele celule neconvenţionale, care includ limfocite T receptori dublu negativ (DN) $\alpha\beta$ – T şi $\gamma\delta$ – T (cu funcţii regulatorii), şi numeroase limfocite producătoare de interferon γ (puternic promotor al activării macrofagice şi stimulator al formării de granuloame, împreună cu TNF-α) identificate fenotipic ca subpopulaţie CDW29+. La periferia leziunii se găsesc numeroase limfocite şi numeroşi fibroblaşti, care prin sinteza crescută de fibrină încearcă delimitarea leziunii. Accesul bacililor la vasele sanguine sau limfatice este blocat, din acest moment nu se mai realizează noi diseminări. În interiorul leziunilor tipice (foliculi tuberculoşi) există zone centrale de necroză cazeoasă. În această fază, mediatorii cei mai mult implicaţi în formarea de granuloame sunt interferonul γ, interleukina IL-12 (stimulează limfocitele T – helper tip 1 Th1), IL-10 (cu efect antiinflamator) şi factorul de transformare a creşterii (TGF-β).

În evoluţie se produce fibrozarea leziunii, zona centrală de cazeificare calcificându-se, în interiorul ei putând persista bacili vii, denumiţi dormanţi (metabolism foarte lent şi timp de generaţie mult crescut), mai ales în anumite zone particulare (apexurile pulmonare – mai puţin bine vascularizate şi aerate - zona dintre epifiza şi metafiza osoasă – posedă capilare cu structură particulară, sinusoidă -, corticala renală – menţinută hipoxică şi acidă pentru procesele tubulare de reabsorbţie şi secreţie – şi procesele coroide ale meningelui cerebral), în timp ce în restul organelor se realizează sterilizarea.

La o minoritate din cei infectaţi (5%), datorită anumitor cauze favorizante (genetici, alimentari, comorbidităţi), nu se poate controla multiplicarea germenilor, putând fi vorba de o reacţie imună cu instalare puţin decalată, fie de intensitate mai mică. În aceste cazuri, zona centrală de necroză de cazeificare din leziuni creşte odată cu

numărul de bacili (b.K. este lipsit de enzime proteolitice sau toxine care să producă distrugeri tisulare, distrugerile reprezentând în fapt o auto-digestie sub acțiunea enzimelor lizozomale provenite din macrofagele distruse), erodând arhitectura pulmonară. Produsul de necroză - cazeumul - se evacuează printr-o fistulă bronşică. Se realizează trecerea directă de la tuberculoza primară la tuberculoza secundară şi leziunea caracteristică acesteia, caverna tuberculoasă. Concomitent, descărcarea în circulaţie de produşi secundari de inflamaţie - pirogeni, caşexină, substanţe vasoactive - prostaglandine, prostacicline, împreună cu efortul metabolic crescut determinat de turover-ul celular intens, determină instalarea sindromului de impregnare bacilară (subfebră/febră, inapetenţă, pierdere ponderală, transpiraţii intense, astenie/adinamie).

Teoretic, reinfecterea cu b.K. conduce la declanşarea unei reacţii imune de tip IV - hipersensibilitate de tip întârziat, mediată celular, în care rolul central îl deţin limfocitele T4 cu viaţă lungă cu memorie antituberculoasă.

În practică, mijlocul de testare a intensităţii imunităţii antituberculoase (în fapt numărul efectiv de LT4 cu memorie specifică existent) este **testarea tuberculinică**. *Tuberculină PPD* (derivat proteic purificat) reprezintă un amestec înalt standardizat de antigene solubile din peretele bacterian (s-a sintetizat cândva o cantitate foarte mare de produs, folosit ulterior în toată lumea PPD-RT 23, cu o concentraţie de 2 u.i. pe doză) care simulează antigenic prezenţa întregului bacil. Ca metode de inoculare s-au folosit inocularea în sacul conjunctival, testul cu scarificări multiple (mai ales în SUA), în prezent abandonate, şi ***I****ntra-****D****ermo-****R****eacţia* IDR. Pentru realizarea testului IDR la PPD se inoculează 0,1 ml soluţie PPD (2 u.i.) la nivelul antebraţului, pe faţa internă, la unirea 2/3 distale cu 1/3 proximală, cu ajutorul unui ac intradermic. La inocularea corectă, apare o bulă palidă, ischemică cu diametrul de 5-8 mm, cu aspect de coajă de portocală. Citirea rezultatului se face după 72 de ore. La persoanele sensibilizate anterior, la locul inoculării apare o zonă de eritem-edem-induraţie, maximă la 72 de ore, care se retrage după câteva zile, la locul inoculării putând rămâne o zonă de hiperpigmentaţie (hemocromatoză). La nivelul zonei de hiperemie se observă o zonă de infiltraţie dermică (infiltraţie perivasculară limfo-monocitară), supradenivelată, al cărei aspect (respectiv intensitate) este cuantificat de gradele Palmer:

- Gradul I - infiltraţie dură sau flictenă
- Gradul II - infiltraţie elastică
- Gradul III - infiltraţie depresibilă
- Gradul IV - fără infiltraţie aparentă

Se măsoară diametrul transvers al infiltraţiei. La persoanele imunocompetente, se consideră o reacţie pozitivă atunci când diametrul depăşeşte 10 mm. La imunodeprimaţi (SIDA) se consideră reacţie pozitivă un diametru peste 6 mm.

Cu cât contactul imuno-stimulator (ultima infecţie cu b.K.) este mai recent, cu atât numărul de limfocite T purtătoare de memorie anti-tuberculoasă este mai mare, iar intensitatea IDR-ului va fi mai mare. Limita de 10 mm a fost aleasă statistic ca separând răspunsul anamnestic de cel generat de infecţia foarte recentă, actuală sau de boală. Semnificaţie de infecţie actuală au de asemenea alte două fenomene:

- *Virajul tuberculinic* - La retestare după 8-12 săptămâni, reacţia devine din negativă, pozitivă (semnificaţie de primoinfecţie).

- *Saltul tuberculinic* - La retestare după 8-12 săptămâni, reacţia pozitivă trece de la un grad Palmer inferior, la un grad superior.

Există posibilitatea unor *reacţii fals pozitive:*

- inocularea unei cantităţi prea mari de tuberculină,
- infecţie cu micobacterii atipice,
- retestarea la un interval mai mic de 8 săptămâni - efect booster,
- testarea prea aproape de o vaccinare BCG

precum şi a unor *reacţii fals negative:*

- testare efectuată în fereastra imunologică, de anergie (30% din pleureziile la tineri sunt IDR-negative, afectarea pleurală fiind o manifestare a primoinfecţiei, iar la retestarea după 2 luni evidenţiază virajul),
- testarea unui pacient cu o formă gravă, extinsă, de tuberculoză, al cărui organism este mult prea epuizat, duce la o reacţie negativă, retestarea după 2 luni, sub tratament antituberculos, pozitivează IDR-ul,
- co-morbiditate imuno-supresivă: SIDA, leucemie, limfom,
- sarcoidoză (90% din cazurile de sarcoidoză acută cu TBC au IDR-negativ),
- tratament imunosupresiv: corticoterapie, citostatice.

Modelul experimental pentru imunitatea antituberculoasă este reprezentat de tuberculoza experimentală la cobai şi **fenomenul Koch**. Se utilizează cobaiul deoarece este lipsit de imunitate naturală antituberculoasă. Se inoculează subcutanat la nivelul coapsei, o cultură de micobacterii tuberculoase cu virulenţă atenuată (bacil Calmette–Guerin). În 2 săptămâni, apare un nodul dermic, care ulterior ulcerează, persistând până la exitus. Tabloul cuprinde adenopatie satelită inghinală, ulterior diseminare sistemică limfo-hematogenă. La necropsie, se constată leziuni diseminate miliariforme în toate organele. Dacă se inoculează o tulpină virulentă de b.K. subcutan, la nivelul celeilalte coapse, după 4-6 săptămâni, se remarcă o reacţie rapidă, violentă, cu necroză locală, instituită în 72 de ore, lipsită de adenopatie satelită, fără diseminare limfo-hematogenă, cu vindecare completă, dar fără influenţarea leziunilor datorate primei inoculări, sau a decesului final. Reacţia de hipersensibilitate de la a doua inoculare apare şi dacă se introduc bacili morţi sau chiar fragmente proteice (tuberculină).

In vivo, organismul uman cu hipersensibilitate dobândită reintră în contact cu b.K., fie prin reinfecţie, fie prin reactivarea leziunilor fibroase sau fibronodulare, reziduale în urma diseminării postprimare, sau unui puseu anterior de TBC secundar.

Reactivarea presupune distrugerea structurii fibroase şi chiar fibro-calcare, cu care organismul a izolat iniţial cazeumul solidificat în care persistă bacili dormanţi. Mecanismele prin care se realizează acest fenomen nu sunt prea bine cunoscute, se poate discuta de o diminuare temporară (sau nu) a capacităţii de apărare imună, în special imunitatea celulară. Rezultatul reactivării este leziunea caracteristică tuberculozei secundare, *caverna tuberculoasă*. În interiorul acesteia, creşterea numărului de bacili este exponenţială, multiplicarea realizându-se atât intracelular la nivelul stratului granulomatos de la periferie (responsabil de continuarea necrozei tisulare, respectiv de creşterea diametrului cavitar), unde există un aflux permanent de macrofage şi limfocite, cât în stratul de cazeum proaspăt (produs de necroză recentă) care tapetează la interior caverna. Acest strat acid reprezintă mediul ideal de cultură pentru b.K., în interiorul căruia creşterea este limitată doar de suprafaţa totală a acestuia (suprafaţa interioară a cavernei). Eliminarea materialului necrotic, împreună cu bacilii rezultaţi din diviziune se face prin bronhia de drenaj, numărul de micobacterii din cavernă rămânând relativ constant, creşterea populaţiei fiind condiţionată de

mărirea diametrului cavernei. Extensia lezională se face din aproape în aproape (afectând bronhii, vase, nervi, foiţe pleurale, elemente arhitecturale pulmonare), apariţia de noi focare pulmonare sau la distanţă (diseminarea bronhogenă sau limfo-hematogenă) fiind mult timp limitate de reactivitatea imună specifică (o manifestare clinică a fenomenului Koch). Tuberculoza pulmonară fiind o boală consumptivă, duce în timp la epuizarea acestei capacităţi, permiţând constituirea unor noi leziuni. În general, datorită evoluţiei în pusee, o trăsătură caracteristică a tuberculozei pulmonare este co-existenţa leziunilor de vârste diferite (sechele, leziuni infiltrative, infiltrativ-nodulare, eventual escavate, caverne tuberculoase tipice).

Se observă cu uşurinţă că dobândirea hiperergiei tuberculinice pe cale naturală (primoinfecţie cu bacili virulenţi) include riscul persistenţei unor bacili vii, dormanţi, în interiorul structurii fibroase constituite în jurul focarelor de diseminare limfohematogenă. De aici vine ideea de a oferi organismului uman pentru câştigarea hiperergiei tuberculinice o tulpină de micobacterii cu virulenţă atenuată (care să se multiplice la locul inoculării, dar să nu disemineze sistemic), sub forma unui vaccin. Datorită faptului că toate micobacteriile prezintă aceeaşi structură antigenică, pe baza căreia se constituie memoria imună şi/sau se declanşează răspunsul imun de hipersensibilitate, pentru acest vaccin a fost aleasă o tulpină de M. bovis, cu virulenţa atenuată prin cultivări multiple pe medii de cultură ce conţin săruri biliare (provenind de la bovine) - de aceea denumit şi bilivaccin. Tulpina a fost denumită după cei doi care au realizat primul vaccin de acest tip, Calmette şi Guerin. În urma vaccinării BCG (cu **b**acil **C**almette-**G**uerin), se speră realizarea unei premuniţii imune, care să confere organismului uman o reactivitate sporită în momentul primei contagiuni naturale.

FACTORI FAVORIZANŢI AI TUBERCULOZEI (INFECŢIE ŞI ÎMBOLNĂVIRE)

I. Germen (expunere)

- contaminare masivă
- expunere prelungită/repetată
- bacili virulenţi
- contact strâns

II. Teren (apărarea organismului gazdă)

- fond genetic – răspuns imun deficitar
- vârsta: 0-3 ani, pubertate, bătrâneţe
- stări fiziologice speciale: sarcina, lehuzia
- stări patologice (comorbidităţi) ce scad capacitatea de apărare (acute şi cronice)
- terapii imunsupresoare (corticoterapie prelungită, citostatice)

III. Mediu (expunere/apărare)

- subalimentaţie cronică
- epuizare fizică
- stres
- traumatisme soldate cu depresie imună pasageră sau prelungită
- nivel igienico-sanitar şi cultural deficitar
- locuinţă insalubră
- transhumanţă, migraţii
- război, lagăr
- deficienţe în lupta antituberculoasă în focar.

Ca un bilanţ al eficienţei apărării antituberculoase, s-a constatat statistic că un bolnav de tuberculoză pulmonară, pozitiv la examenul microscopic direct (considerat contagios), infectează într-un an alte 11 persoane, dintre care doar 2 vor dezvolta vreo dată boala (evident ca urmare a acestei contagiuni).

DIAGNOSTIC

A. DIAGNOSTIC ETIOLOGIC

Diagnosticul etiologic al TBC se poate face prin mai multe metode:
- Diagnostic bacteriologic (sau fenotipic)
- Diagnostic genetic (genotipic) şi molecular
- Diagnostic serologic
- Diagnostic histopatologic

Diagnosticul bacteriologic pune în evidenţă prezenţa celulei bacteriene ca un întreg funcţional. Este calea cea mai răspândită de diagnostic. Tradiţional, cuprinde 3 metode: examenul microscopic direct, examenul bacteriologic prin culturi şi inocularea la animale de experienţă.

METODE DE DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIC AL TBC

Metodă	Variante	Sensibilitate	Avantaje	Dezavantaje
1. Microscopie - examen direct - examen prin concentrare (omogenizare + centrifugare/ flotaţie)	a. Coloraţie Ziehl-Neelsen	10.000 B.A.A.R./ml	Simplă Rapidă Repetabilă Economică Identifică „sursele bacilare"	Sensibilitate redusă Nu diferenţiază bacili vii/morţi Nu face diagnostic de specie
	b. Coloraţie cu fluorocromi		Asigură un contrast mai bun	Trebuie confirmată în Ziehl-Neelsen
2. Cultivare medii de cultură artificiale solide/lichide	a. Metoda clasică	10-100 bK/ml	Sensibilă Specifică Precizează tipul şi viabilitate	Rezultat tardiv Laborios Exigent Costisitor
	b. Metode moderne „rapide"		Permite realizarea de antibiograme	Mai rapid Foarte costisitor
3. Inoculare la cobai		1-10 bK/ml	Sensibilă Apartenenţa de grup	Foarte costisitor Foarte exigentă Tardivă Abandonată

a. Examenul microscopic al unui frotiu realizat fie direct din produsul patologic, fie dintr-o colonie rezultată în urma cultivării. Metoda se bazează pe proprietatea micobacteriilor de *acid-alcoolo-rezistenţă,* tradusă prin relativa rezistenţă la decolo-

rare cu amestec de acid clorhidric cu alcool etilic, după o prealabilă colorare. Această proprietate apare la toate speciile de micobacterii, de aceea metoda identifică ***bacili acid-alcoolo-rezistenți*** (B.A.A.R). Proprietatea apare într-o măsură mai mică și la bacterii înrudite, *Nocardia* și *Actinomicetele.*

În cazul tuberculozei pulmonare, produsul patologic este reprezentat de *spută,* aceasta fiind definită ca secreții bronșice eliminate prin cavitatea bucală (prin filiera căilor aeriene superioare).

De regulă, dacă există expectorație spontană, se utilizează un set de 3 eșantioane de spută (baterie denumită *spot),* recoltate spațiat pe parcursul a 24 de ore (descărcarea bacililor din leziuni poate să nu fie continuă, prin recoltare spațiată crește probabilitatea surprinderii acesteia). Fiecare eșantion trebuie să aibă cel puțin 3 ml, să fie de aspect purulent (cât mai puțină salivă), să nu fie hemoptoică (bacilii sunt reținuți în rețeaua de fibrină).

Dacă pacientul nu poate expectora spontan, se pot utiliza tehnici de provocare: aerosoli salini (NaCl 10%), instilații laringo-traheale cu ser fiziologic, sau se recoltează la 24 de ore după o bronhoscopie (iritația produsă de manevra instrumentală). De asemenea, se pot utiliza metode instrumentale: tubajul gastric matinal, cu realizarea examenului din aspirat (pacienții care nu pot expectora, precum copiii), sau în cursul unei bronhoscopii (aspirat bronșic sau chiar lavaj bronho-alveolar).

Dacă se presupune că sputa este pauci-bacilară (examen de control al tratamentului, sau leziuni pulmonare minime) se utilizează metode de concentrare, fie centrifugare, cu realizarea examenului din sediment, fie flotație (modificarea tensiunii superficiale, permițând particulelor să plutească la suprafața lichidului) cu realizarea examenului din pelicula de suprafață.

În fața unui produs muco-purulent, se procedează în modul următor: se alege cu ansa sterilă un fragment opac (presupus cazeum), care se strivește energic, în mod repetat, pe o lamă curată, până se realizează un strat suficient de subțire. Se spune despre un frotiu că este corect realizat atunci când prin transparența frotiului se poate citi un ziar aflat la 10 cm distanța de lamă (în acel moment elementele sunt în unistrat).

Urmează ***fixarea*** frotiului fie cu alcool metilic, fie prin trecere rapidă prin flacără (atenție să nu se carbonizeze).

Colorarea frotiului se poate face prin mai multe metode, diferențiate între ele prin metoda de facilitare a pătrunderii colorantului în bacili (rezistența la decolorare implică și rezistență la colorare). Din acest punct de vedere, există metode de colorare la cald și metode de colorare la rece.

Principala colorație la cald este colorația ***Ziehl-Neelsen*** (Z-N). Se utilizează o soluție de fuxină fenicată diluată 1/10, cu care se acoperă lama. Urmează colorarea, timp de 10 minute, prin 3-4 încălziri până la emisia de vapori, după care se spală cu apă de robinet. Următoarea etapă este decolorarea cu amestec acid-alcool, timp de 2 minute. Se spală din nou lama, până ce frotiul devine aproape incolor, sau cel mult roz. Recolorarea se realizează prin acoperirea lamei cu albastru de metilen 1%. Examinarea frotiului colorat Z-N se face la microscop cu obiectivul cu imersie.

Dintre celelalte metode de colorare la cald, amintim colorația vitală (Murohasi și Yosida 1957), cu verde malahit, care permite diferențierea bacililor vii (de culoare verde) de cei morți (de culoare roșie). Citirea se face de asemenea cu obiectivul cu

imersie. Marele dezavantaj al metodei este faptul că în 24 de ore culoarea verde se şterge, toţi bacilii rămânând roşii.

Cea mai folosită metodă de colorare la rece este tehnica cu flurocromi (auramină - rodamină), utilizată pentru examenul microscopic în lumină ultravioletă (UV.). Examinarea frotiului se face într-o cameră întunecată, la un microscop cu sursă de iluminare o lampă cu UV., cu un obiectiv uscat (putere mai mică).

Citirea frotiului cu obiectivul cu imersie necesită parcurgerea a cel puţin 100 câmpuri diferite (dacă rezultatul pe 100 de câmpuri este de 1-3 bacili, se vor citi 300 de câmpuri). Pe un frotiu pozitiv în coloraţie Z-N, bacilii vor apare ca bastonaşe drepte sau uşor incurbate, de culoare roşie, izolate sau grupate, intra- şi extracelular, contrastând cu fondul albastru. Descrierea clasică este de „maci în câmp de albăstrele" *(figura 13.1.)*. Exprimarea rezultatelor se face semicantitativ, astfel:

- 0 B.A.A.R./100 câmpuri = negativ
- 1 - 3 B.A.A.R./300 câmpuri = se repetă
- 4 – 9 B.A.A.R./300 câmpuri = se comunică cifra exactă
- 10 – 99 B.A.A.R./100 câmpuri = slab pozitiv (+)
- 1 - 9 B.A.A.R./câmp = moderat pozitiv (++)
- 10 sau mai mulţi B.A.A.R./câmp = intens pozitiv (+++)

Dacă se realizează un frotiu dintr-o colonie de M. tuberculosis uman, se remarcă dispunerea caracteristică în benzi şerpuitoare sau corzi *(figura 13.2.)*.

Examenul cu lumină UV. se realizează cu un obiectiv slab măritor (doar 25x, faţă de cel cu imersie 90-100x), ceea ce face ca dimensiunea unui câmp microscopic să crească de 16 ori, ducând la scurtarea considerabilă a timpului de citire. Acest lucru este posibil datorită contrastului superior, pe frotiul pozitiv bacilii apărând galbeni luminoşi pe fond întunecat. Se citesc aproximativ 30 de câmpuri. Dacă nu se găseşte nici un bacil, rezultatul este negativ, 1-5 B.A.A.R. se comunică ca atare, iar mai mult de 5 B.A.A.R. reprezintă rezultat pozitiv. Metoda este considerată însă doar de triere, fiind necesară un rezultat pozitiv trebuind confirmat printr-un frotiu colorat Z-N.

Examenul microscopic direct are o serie de avantaje: este rapid (1 oră), permite punerea diagnosticului, respectiv declararea cazului (obligatorie, nominală, cu înscrierea în registrul naţional) şi permite începerea tratamentului specific, este ieftină, necesită o dotare de laborator minimă, un personal cu pregătire medie, este repetabilă şi permite control ulterior de calitate.

Metoda are 3 mari dezavantaje:

1. Are o sensibilitate redusă (pozitivă la concentraţii mai mari de 10.000 bacili/ml spută), ceea ce face necesară aşteptarea rezultatului culturilor pentru b.K. (până la 2 luni) pentru confirmarea cazului. Din punct de vedere epidemiologic, se consideră contagioşi doar pacienţii pozitivi la examenul microscopic direct, această sensibilitate redusă permiţând depistarea surselor (test screening).

2. Nu face diagnosticul de specie (diferenţierea bacililor umani de cei bovini sau atipici). În cazul frotiurilor intens pozitive nu are importanţă (doar TBC dă astfel de încărcări), dar frotiurile cu 1 – 9 B.A.A.R. pot reprezenta o contaminare accidentală cu micobacterii saprofite sau oportuniste din aerul sau apa din laborator.

3. Nu precizează viabilitatea bacililor identificaţi. La examenul iniţial (de diagnostic) se consideră că toţi bacilii eliminaţi sunt vii. Probleme apar în momentul controlului bacteriologic de monitorizare a evoluţiei sub tratament, primul efectuat la 2 luni

de la începerea tratamentului. Până în acest moment, pacientul, iniţial pozitiv, a urmat tratament intensiv, zilnic, cu 4 sau 5 medicamente antituberculoase (faza de debacilizare rapidă), eficienţa tratamentului traducându-se prin negativarea sputei la examenul microscopic. Dacă se întâmplă acest lucru, se poate trece la tratamentul intermitent, zis de consolidare, cu doar 2 sau 3 antituberculoase. Persistenţa pozitivităţii frotiului obligă la prelungirea tratamentului zilnic încă o lună, când se repetă examenul bacteriologic (posibil reactivitate individuală redusă, sau eventuale chimiorezistenţe). În fapt, este posibil să apară fenomenul „frotiu pozitiv - cultură negativă", adică bacilii evidenţiaţi să fie morţi, eliminaţi în cursul curăţării leziunilor, culturile efectuate concomitent să fie negative după încă 2 luni.

b. Examenul bacteriologic prin cultivare pe medii artificiale al micobacteriilor se deosebeşte de cel pentru bacterii nespecifice printr-o serie de particularităţi. În primul rând prin durata foarte mare de incubare (de la câteva zile pentru M. smegmatis, la M. ulcerans la care sunt necesare mai multe luni). Acest fapt se datorează timpului de generaţie (intervalul dintre două diviziuni celulare) care pentru flora nespecifică este cuprins între 30 minute şi 4 ore, iar pentru micobacterii acesta ajunge la câteva zile. În cazul M. tuberculosis timpul de generaţie are 16-18 ore. Al doilea element particular este reprezentat de mediile speciale, îmbogăţite, necesare suplinirii caracterului de bacterie intracelular, al micobacteriilor patogene (în cazul M. leprae nu s-a reuşit cultivarea lui pe medii artificiale). Un mediu special pentru b.K. necesită un conţinut bogat de proteine, lipide, glucide, dar şi săruri de fier.

Mediile de cultură sunt lichide sau solide.

Mediile lichide favorizează o creştere mai rapidă, în schimb sunt mai puţin adecvate testelor enzimatice de tipizare. Prin adăugare de agenţi tensioactivi (Tween 80) se pot obţine culturi de b.K. în profunzime (în mod normal acesta creşte doar la suprafaţa lichidului sub formă de peliculă, spre deosebire de tipul bovis care creşte în toată masa lichidului, fiind favorizat de microaerofilie). Mediile lichide (Youmans, Dubos, Middlebrook) permit efectuarea culturilor pe lamă, metodă rapidă şi comodă de diagnostic, dar care, necesitând agitare continuă (produc aerosoli), cresc foarte mult riscul de infectare la personalul de laborator.

Mediul Middlebrook este utilizat la metodele moderne de cultivare rapidă.

Mediile solide sunt cele mai utilizate în practică. Se folosesc medii pe bază de ou, şi medii pe bază de agar.

Mediile pe bază de ou utilizează fie oul întreg, fie numai gălbenuşul, şi sunt îmbogăţite cu amidon. Dintre aceste medii cităm Löwenstein, Löwenstein-Jensen, Ogawa, Stonebrink, Hohn, Henjy, etc, acestea conţinând pe lângă diferite săruri minerale şi verde malahit (bactericid la pH acid pentru flora nespecifică de suprainfecţie şi colorează mediul conferind contrast pentru evidenţierea coloniilor). La noi în ţară se utilizează alături de Löwenstein-Jensen, mediul Tebeglud similar acestuia, dar fără verde malachit. Mediile se folosesc fie solidificate în eprubete înclinate (suprafaţa mediului este mai mare), fie în cutii Petri. Printre avantajele mediilor pe bază de ou menţionăm că sunt practice pentru efectuarea testelor enzimatice (testul niacinei) şi că ovalbumina inactivează acizii graşi toxici din spută.

Mediile pe bază de agar conţin numai principii nutritive simple, fiind mai puţin susceptibile la suprainfecţii. Fiind transparente, coloniile pot fi observate mai uşor cu ajutorul unei lupe, rezultatul parvenind în 7-10 zile. Mai mult, pentru antibiogramă

includerea medicamentelor antituberculoase în mediu la rece permite păstrarea intactă a activităţii acestora (spre deosebire de mediile pe bază de ou la care unii dintre constituenţi pot inactiva o parte din medicamente). Au dezavantajul că mediile se usucă repede şi sunt puţin adaptate pentru teste enzimatice, fiind utilizate în cercetare, mai puţin în diagnosticul clinic.

Pentru *inoculare,* primul pas îl constituie decontaminarea sputei (prin definiţie înalt contaminată cu floră nespecifică, în special oro-faringiană). Se pot utiliza metode chimice (cu hidroxid de sodiu, eventual cu adaos de antibiotice – penicilină) sau fizice. Se pot folosi mai multe metode de inoculare: cu picătura, cu centrifugare, metoda cu filtrare prin membrane milipor. La noi în ţară se utilizează metoda de însămânţare cu centrifugare.

Incubarea se face în termostat la 37 grade Celsius (temperatura optimă de dezvoltare pentru b.K.), la întuneric, de preferinţă împreună cu medii cultivate cu floră nespecifică (care să producă excesul de bioxid de carbon necesar dezvoltării b.K.).

Prima *citire* se face la 24-48 ore, pentru surprinderea unei eventuale suprainfecţii. Următoarea citire se face după o săptămână, pentru suprainfecţii cu micobacterii nespecifice. Prima citire pentru b.K. se face după 14 zile. O cultură se descarcă din incubator, ca fiind negativă, după 60 de zile. Între timp se supraveghează săptămânal. Pentru depistarea precoce a creşterii (a coloniilor) se examinează mediul cu lupa. Alte metode propuse (raclarea suprafeţei mediului şi realizarea unui frotiu, utilizarea *Candida albicans* ca indicator, etc) s-au dovedit nespecifice.

Rezultatul se exprimă semi-cantitativ:

- O colonii = rezultat negativ
- Mai puţin de 20 colonii/tub = se comunică cifra exactă
- 20 – 100 colonii/tub = (+)
- peste 100 colonii izolate (numărabile) = (++)
- colonii confluente = (+++)



Figura 13.1. *Aspect microscopic frotiu pozitiv colorat Ziehl-Neelsen*

Metodele moderne, de cultivare rapidă, utilizează mediul lichid Middlebrook. Se folosesc 2 metode:

- BACTEC care conţine acid palmitic marcat cu carbon radioactiv. Creşterea duce la eliberarea de bioxid de carbon radioactiv în atmosfera mediului.

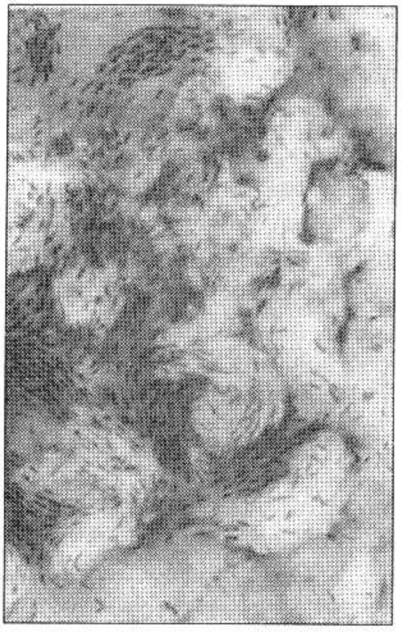


Figura 13.2. *Aspect microscopic frotiu realizat din colonie de b.K., în coloraţie Ziehl-Neelsen (se remarcă dispunerea în benzi şerpuitoare sau corzi)*

- MbBact se măsoară colorimetric modificarea culorii mediului determinată de creşterea b.K.

Rezultatele sunt mult mai rapide decât prin metoda clasică, sensibilitatea este sporită, dar costurile sunt mult mai mari.

Examenul bacteriologic prin culturi are o serie de avantaje: este sensibilă (până la 10 bacili/ml spută), este specifică, evidenţiază viabilitatea bacililor, face diagnosticul de specie, permite testarea sensibilităţii la medicamente (antibiograma).

Diagnosticul de specie se face urmărind mai multe criterii:

- Viteza de creştere. Micobacteriile saprofite au creştere rapidă, în 5-7 zile, M. bovis mai lentă (45-60 zile), M. kansasii foarte lentă (mai mult de 60 de zile), cea mai lentă creştere M. ulcerans (mai multe luni).
- Culoarea coloniilor (fotocromogene, scotocromogene, sau necromogene). Micobacteriile patogene sunt necromogene.
- Aspectul culturilor: creştere, tip de colonie, mod de ocupare a mediului.
- Teste enzimatice (prezenţa anumitor enzime specifice în echipamentul tulpinilor izolate). De exemplu testul niacinei (90% din tulpinilor de b.K. transformă niacina, nici o altă micobacterie nu o transformă), al catalazei (la cald, la rece), a diverselor amidaze, reductaze, transformarea nitriţilor în nitraţi, etc.
- Sensibilitatea la chimioterapice sau alte substanţe (hidrazida acidului tiofen-2-carboxilic TCH, hidroxidul de amoniu, etc).

Dacă organismul bacterian identificat este o micobacterie atipică, pentru diagnosticul clinic de **micobacterioză** este necesară o a doua cultură (din alt eşantion de spută) care să identifice aceeaşi bacterie (risc de contaminare accidentală în cursul realizării examenului). Micobacteriozele nu se declară (nu prezintă risc epidemiologic - nu există contaminare interumană), dar problemele individuale terapeutice depăşesc cu mult cele din TBC (micobacteriile atipice au chimiorezistenţe naturale iniţiale la medicamentele antituberculoase majore - Izoniazidă şi/sau Rifampicină - toate sunt rezistente la Pirazinamidă), atât ca schemă de tratament, cât şi ca durată (se ajunge şi la 36 luni de tratament).

În *tabelul 13.3.* se face o comparaţie între aspectele culturale cele mai frecvente a două specii de micobacterii patogene, b.K. şi M. bovis (sunt posibile şi aspecte atipice, mai ales dacă tulpina respectivă a fost tratată; bacilul BCG are aspecte culturale asemănătoare b.K.).

Tabelul 13.3. *Creşterea bacililor tuberculoşi pe medii de cultură timp de generaţie 18-24 de ore aspectul coloniilor (pe mediu Löwenstein-Jensen)*

Bacilul uman	Bacilul bovin
- precoce (14-21 zile) - creştere luxuriantă - colonii eugonice - culoare gălbuie - proeminente, conopidiforme - rugoase (tip R rough) - dispunere cordiformă (pe frotiu realizat din cultură)	- tardiv (21-60 zile) - creştere dificilă - colonii punctiforme disgonice - culoare albicioasă, gelatinoase - plate, netede, tip S (smooth) - pe frotiu dispunere laxă, în grămezi

Metoda de examen bacteriologic prin culturi are unele dezavantajele: rezultat tardiv (pentru metoda clasică până la 2 luni), este scumpă, este exigentă, uşor supusă erorilor, necesită echipament de laborator complex, personal cu pregătire înaltă. Metodele moderne au dezavantajul preţului foarte ridicat.

Testarea sensibilităţii la medicamentele antituberculoase poate folosi metode directe (direct din produsul patologic, necesită concentraţii bacilare mai mari decât 10 bacili/100 câmpuri la frotiu) şi metode indirecte. În cazul metodelor indirecte se foloseşte metoda proporţiilor (densitatea bacilară a inoculului este prea mică pentru a utiliza metoda discurilor, utilizată la flora nespecifică). Această metodă, combinată cu cea a concentraţiilor absolute, presupune inocularea unui număr aproximativ egal de bacili (produs patologic omogenizat sau suspensie omogenă realizată din culturi) pe o serie de tuburi de cultură, dintre care unul este martor (mediu simplu), celelalte având incluse medicamentele antituberculoase de testat, unele în două concentraţii (rezistenţa este dată de concentraţia minimă care inhibă total sau aproape total creşterea), iar altele la concentraţia minimă inhibitorie. Se incubează, apoi la citire se numără coloniile de pe fiecare tub. Numărul de colonii de pe tuburile test se compară cu numărul de colonii de pe tubul martor. Dacă raportul este sub 1%, tulpina testată este sensibilă la medicamentul respectiv (datorită apariţiei spontane de bacili chimio-rezistenţi în cursul multiplicării pe mediul de cultură, prin erori de transcripţie genică, inhibiţia creşterii poate să nu fie totală). Un raport mai mare de 1% semnifică un grad de rezistenţă (semnifică prezenţa în inoculul iniţial, adică la pacient, de bacili chimio-rezistenţi).

Pot fi folosite şi metodele moderne de cultivare rapidă (Bactec sau MbBact).

O metodă modernă de antibiogramă este cea care utilizează *micobacteriofagi purtători de luciferază*. Se introduce în genomul unei tulpini de micobacteriofagi, prin inginerie genetică, gena care codifică enzima denumită luciferază, pe care licuricii o folosesc pentru degradarea luciferinei, producând lumină. În acest mod tulpina infectată cu aceşti fagi, devine capabilă să producă luciferază. Dacă se incubează pe medii lichide conţinând luciferină, se produce lumină. Dacă în mediile de cultură respective se adaugă tuberculostatice, metabolismul bacililor sensibili la medicamentul testat se opreşte, oprindu-se producerea de luciferază, respectiv de lumină. Rezistenţa se traduce deci prin persistenţa emisiei luminoase.

Examenul bacteriologic (examen microscopic şi cultivarea) se utilizează, după cum am mai spus, şi la monitorizarea eficienţei tratamentului antituberculos, fiind efectuat la anumite intervale faţă de momentul începerii terapiei, conform normelor stabilite prin **Programul Naţional de Control al Tuberculozei** *(vezi tabelul 13.5.).*

Tabelul 13.5.

Categorii de bolnavi	Periodicitatea controlului	Direct	Culturi
Bolnavi noi	La 2, (3)* 4, 6, 10-12 luni de la începerea tratamentului	2 produse	2 produse ***
Retratament	La 3, 5, 8, 10–12 luni de la începerea tratamentului**	2 produse	2 produse ***

* *În cazul bolnavilor rămaşi pozitivi la 2 luni, se repetă examenul la 3 luni de la începerea tratamentului.*

** *Controlul periodic (T2, T4, etc, respectiv T3, T5, etc pentru retratament) se va efectua în primele zile ale lunii următoare de tratament, respectiv în primele zile după încheierea acestuia.*

*** *Cu efectuarea obligatorie a antibiogramei pentru tulpina izolată după 3 luni de tratament şi cu ocazia oricărei reluări de tratament.*

Pe lângă diagnosticarea cazului de tuberculoză, examenul bacteriologic periodic permite clasificarea cazului:

- **Vindecat** - pacient confirmat bacteriologic cu tratament corect efectuat care are cel puţin 2 controale de spută negative, din care unul în ultima lună de tratament;
- **Tratament încheiat** - pacient cu tratament corect efectuat neconfirmat bacteriologic iniţial sau care nu are 2 controale de spută negative, pentru a fi etichetat vindecat;
- **Eşec terapeutic** - pacient care este pozitiv la orice examen bacteriologic de spută după luna a patra de tratament;
- **Abandon terapeutic** - bolnavul care a întrerupt administrarea medicamentelor pe o perioadă de cel puţin 2 luni consecutive sau cumulate.

c. ***Inocularea la animale de experienţă*** - Pentru acest tip de examen bacteriologic se preferă cobaiul, care o sensibilitate totală la infecţia tuberculoasă. Cea mai folosită inoculare este cea subcutană la nivelul coapsei. Animalul se monitorizează 3 luni, după care este sacrificat. Se realizează disecţia animalului şi se notează extensia tuberculozei sistemice existente (aspect miliar) şi se prelevă fragmente tisulare care se includ în parafină şi se colorează inclusiv Z-N. Teoretic este o metodă foarte sensibilă (1 bacil/ml inocul), dar datorită costului ridicat (al animalului, hranei acestuia până la sacrificare) şi pretenţiozităţii metodei, aceasta a fost practic abandonată.

Diagnosticul genetic şi molecular (genotipic) urmăreşte identificarea unor componente specifice al celulei bacteriene, acestea putând fi fragmente nucleare (gene) specifice, sau constituenţi ai altor structuri (acizi micolici).

Metoda de elecţie în diagnosticul genetic este *reacţia în lanţ a polimerazei (Polymerase **Chain Reaction** - PCR),* prin care un anumit fragment genetic este multiplicat până la un nivel detectabil. În acest mod, se pot multiplica gene specifice genului, grupului (tuberculosis sau atipici), de specie sau chiar unei tulpini (filiaţia cazurilor). Recunoaşterea acestora se realizează cu ajutorul sondelor nucleare, construite astfel încât se identifice genele specifice de specie. Metoda pune rapid un diagnostic (o oră). Sondele nucleare pot fi utilizate pe material nucleic obţinut în orice mod, numai cantitatea să fie mare (de exemplu dintr-o cultură). PCR nu se pot folosi în diagnosticul clinic, de zi cu zi, în special datorită sensibilităţii extrem de mari (un bacil pe tot produsul patologic), care poate duce la rezultate fals pozitive. Utilitatea metodei se regăseşte în anchetele de filiaţie, şi în confirmarea etiologiei tuberculoase unor leziuni histopatologice, fixate în bloc de parafină.

Prin realizarea hărţii anumitor gene (cartografierea genică) se poate pune diagosticul de chimiorezistenţă. De exemplu, 90% din mutaţiile care codifică rezistenţa la Rifampicină se petrec la nivelul a doi codoni, iar studierea lor permite diagnosticul rapid. Au fost localizate genele la nivelul cărora se petrec mutaţiile care conferă rezistenţă şi pentru celelalte medicamente antituberculoase, la ora actuală fiind în curs de realizare teste clinice.

Diagnosticul molecular se bazează pe tiparea cromatografică a moleculelor de acizi micolici, ceea ce permite încadrarea tulpinii izolate într-un grup (tuberculosis sau atipici), cele mai mari molecule apărând la grupul tuberculosis.

Diagnosticul serologic se bazează pe identificarea de anticorpi anti-antigene specifice M. tuberculosis de tip uman, la titruri semnificative de boală. Se utilizează o reacţie de tip ELISA, pozitivitatea pune diagnosticul de tuberculoză, dar nu permite aprecierea localizării. Este o metodă de sceening rapid al suspecţilor, cei confirmaţi fiind trimişi pentru investigaţii suplimentare.

Diagnosticul histopatologic bazează pe identificarea pe preparatul histologic a leziunilor tipice tuberculozei, respectiv a foliculului tuberculos (granulom epitelioid cu cazeificare centrală).

Este posibilă, de asemenea, colorarea Z-N a preparatului, cu identificarea directă a B.A.A.R.

Există şi un diagnostic macroscopic, pe piesa de exereză pulmonară constatându-se că formaţiunea suspect tumorală (motivul intervenţiei) este de fapt un tuberculom.

B. RADIOLOGIA TUBERCULOZEI

Metodele de radiodiagnostic sunt doar orientative în tuberculoză, aspecte similare putând apare şi în alte afectări pulmonare netuberculoase (micobacterioze, histoplasmoză pulmonară, alte infecţii nespecifice cronice sau în curs de cronicizare). Un alt „deficit" al radiodiagnosticului este că nu se poate aprecia, în mod real, activitatea leziunilor eventual tuberculoase, identificate (sechelare sau proces inflamator-infecţios-activ).

Caracteristic pentru aspectul radiologic al tuberculozei primare este complexul primar (afectul primar – şancrul de inoculare -, limfangita între el şi adenopatia sa-

telită, hilară sau mediastinală). Afectul primar se găseşte de obicei în jumătatea inferioară a câmpurilor pulmonare (mai bine ventilate), în apropierea pleurei viscerale. Totuşi, de cele mai multe ori afectul nu este vizibil (sau cel mult după ce s-a calcificat), iar suspiciunea se ridică pe baza adenopatiei. Aceasta este de regulă ipsilaterală (satelită), dar datorită particularităţilor de drenaj limfatic, poate fi uneori bilaterală.

Primoinfecţia complicată poate avea următoarele manifestări radiologice:

- Pleurezia serofibrinoasă;
- O adenopatie voluminoasă poate determina compresie bronşică extrinsecă, cu apariţia mai întâi a unui mecanism de supapă, cu dezvoltarea unei hiperinflaţii localizate, ulterior chiar atelectazie;
- Fistulizarea adenopatiei într-o bronşie, cu apariţia unei caverne ganglionare. Atunci când fistula ganglio-bronşică este voluminoasă, poate determina stenozarea bronhiei, cu apariţia unei atelectazii, sau unei pneumonii retrostenotice, sau chiar pneumonie cazeoasă prin aspiraţie;
- Apariţia cavernei semnifică trecerea directă la stadiul secundar al bolii (tuberculoză primo-secundară).

Leziunea specifică tuberculozei secundare este caverna tuberculoasă, însă caracteristic pentru stadiul secundar este co-existenţa leziunilor de vârste diferite (tuberculoza evoluează în pusee, eventuale extensii loco-regionale sau mai la distanţă – diseminare limfohematogenă sau bronhogenă), de la leziuni sechelare fibronodulare, la leziuni cavitare.

În cazul TBC secundar, leziunile sunt localizate caracteristic la nivelul segmentelor apical şi dorsal al lobilor superiori şi în segmentul apical al lobului inferior (segmentul Fowler). Această predilecţie este aşa de mare, încât putem afirma că o afectare izolată a segmentului ventral al lobului superior nu are etiologie tuberculoasă.

În funcţie de leziunea radiologică dominantă, tuberculoza intratoracică se clasifică în:

- Pleurezia sero-fibrinoasă
- Tuberculoza infiltrativă
- Tuberculoza nodulară
- Tuberculoza cazeos-circumscrisă
- Tuberculoza cazeos-extensivă
- Tuberculoza cavitară
- Tuberculoza miliară

S-a realizat o clasificare radiologică a TBC pulmonar, cuantificându-se extensia lezională şi importanţa leziunilor cavitare. Scorul lezional (de extindere) are 3 trepte:

- Scor lezional 1 (forme minime) totalul leziunilor necavitare din ambii plămâni nu depăşeşte volumul unei sfere cu diametrul de 3 cm.

- Scor lezional 2 (moderat avansat) pentru leziunile diseminative suma lor să nu depăşească un hemitorace, sau în cazul leziunilor dense sau confluente (inclusiv volumul cavităţilor, dacă există) suma să nu depăşească jumătate din suprafaţa unui hemitorace sau o treime din volumul lui.

- Scor lezional 3 (grav avansat) se depăşesc limitele pentru categoriile anteriore

Scorul cavitar total:

- „O" – cavernă absentă

- „?" - cavernă incertă (fără caractere complete - contur complet, sau diametru mai mare de 2 cm)
- „1"" - una sau mai multe pierderi de substanţă al căror volum însumat nu depăşeşte volumul unei sfere de 4 cm diametru
- „2" - una sau mai multe caverne al căror volum însumat este mai mare decât pentru „1", dar mai mic decât al unei sfere cu diametrul de 8 cm
- „3" - suma volumului cavitar depăşeşte „2"

Microradiofotografia (MRF) este o metodă de sceening al populaţiei generale, justificată de numărul apreciabil de cazuri de tuberculoză complet asimptomatice, sau cele cu simptomatologie ignorată. Se efectuează obligatoriu cu anumite ocazii (recrutare în serviciul militar, căsătorie, angajări, etc). Un clişeu suspect necesită investigaţii radiologice clasice şi bacteriologice complete, fiind de prea mici dimensiuni pentru aprecierea lezională corectă.

Tomografia computerizată este metodă mai puţin uzuală de investigare a tuberculozei. Este rezervată diferenţierii leziunilor maligne de cele tuberculoase, sau aprecierii unei afectări interstiţiale de tip miliar.

C. BIOLOGIC

Se remarcă un important sindrom inflamator biologic (VSH mult crescut, fibrinogen crescut, proteină C reactivă pozitivă), leucogramă cu leucocitoză cu limfo-monocitoză (în stadii tardive apare leucopenie cu limfopenie). Anemia poate apare atât prin blocarea fierului în depozitele medulare, ca urmare a inflamaţiei cronice, cât şi autentic feriprivă (consum crescut - creştere bacilară, dar şi eventuale pierderi crescute prin hemoptizii repetitive). În caz de distrucţie pulmonară extensivă (sau complicaţii gen pneumotorax, pleurezii sau empieme pleurale masive, pahipleurite extinse) cu afectare severă a funcţiei ventilatorii, poate apare insuficienţă respiratorie acută sau cronică, funcţie de rapiditatea instalării disfuncţiei ventilatorii (afectarea gazelor sanghine, a echilibrului acido-bazic).

După începerea tratamentului este necesară monitorizarea funcţiei hepatice şi a celei renale, datorită riscului de efecte secundare ale terapiei.

CLINICA TUBERCULOZEI

În funcţie de momentul din ciclul natural al infecţiei în care devine manifestă boala, discutăm de tuberculoză primară (primoinfecţie clinic manifestă) şi tuberculoză secundară (reactivarea focarelor restante din diseminarea postprimară, reinfecţii, sau recidive - un nou puseu evolutiv).

Primoinfecţia tuberculoasă este apanajul copiilor de vârstă mică (cu cât endemia este mai extinsă, cu atât scade vârsta medie de primoinfecţie, şi invers, în ţările cu endemie redusă vârsta medie de primoinfecţie creşte). Peste 90% din aceste evenimente sunt complet asimptomatice (primoinfecţie benignă) surprinse ocazional radiologic, cu ocazia controlului contacţilor în focar, sau investigarea unui viraj tuberculinic. Tuberculoza primară reprezintă restul de 10%. Tabloul clinic este dominat de tusea fără altă explicaţie, cu o durată mai mare de 3 săptămâni, deficitul ponderal mai mare de 10%, febră sau subfebră, eventuală kerato-conjunctivită flictenulară sau

eritem nodos. Aspectul endobronşic poate fi sugestiv în caz de fistulă ganglio-bronşică: reacţie inflamatorie granulomatoasă exuberantă localizată, care poate chiar stenoza bronhia (aceste cazuri sunt eliminatoare de bacili, cazeumul din ganglion putând fi eliminat în exterior, fie aspirat în teritoriul distal bronşic, cu apariţia de noi complicaţii). Pleurezia sero-fibrinoasă pare a fi legată de prezenţa şancrului de inoculare imediat subpleural (la acest tip de pleurezie afectarea foiţelor este minimă, lichidul de tip exsudat fiind rapid resorbit, chiar în absenţa tratamentului antituberculos). Necesită totuşi evacuare, pentru a preîntâmpina ca fibrina restantă să se organizeze în pahipleurită.

Spre deosebire de cea primară, TBC secundară (ftizia) este forma caracteristică adultului, afectând persoanele de vârstă activă (tinerii şi adulţii) în teritoriile cu incidenţă ridicată, şi bătrânii în ţările cu endemie scăzută.

Simptomele cele mai frecvent acuzate le prezentare sunt:

- tusea cronică, de obicei productivă de spută redusă cantitativ, mucoasă, cel mai frecvent muco-purulentă, uneori hemoptoică;
- sindrom de impregnare bacilară: subfebră/febră, inapetenţă, pierdere ponderală, transpiraţii abundente mai ales nocturne, astenie, adinamie cu hipersomnie;
- hemoptizia (poate apare atât în formele active avansate - cavitare - cât şi datorită sechelelor) poate fi minimă (câteva striuri sanguinolente) sau chiar masive, cu risc vital;
- amenoree;
- dezechilibrarea unui diabet zaharat, în prealabil controlat (necesar crescut de insulină datorită fagocitozelor intense).

Sunt frecvente cazurile de ftizie complet asimptomatice (aproximativ 20% din cazuri), ceea ce justifică metodele de depistare activă. Debutul poate fi insidios (aproximativ 40% din cazuri) cu simptome nespecifice, motiv pentru care se întârzie prezentarea la medic. Debutul poate fi acut, fie de tip gripal (10–20%) cu tuse intensă, iniţial neproductivă, ulterior cu expectoraţie sero–mucoasă, eventual muco–purulentă, febră ridicată (până la 40 grade), mialgii, artralgii, stare generală alterată, fie de tip pneumonic (5%), diagnosticul de TBC fiind luat în considerare doar când tratamentele antibiotice nespecifice nu dau rezultat. Uneori, afecţiunea este demascată de o hemoptizie (aproximativ 20%).

Forme clinice

- **Pleurezia sero-fibrinoasă tuberculoasă** reflectă afectarea diseminativă a foiţelor pleurale, putând apare atât în tuberculoza primară, cât şi în tuberculoza secundară. Diseminarea se poate face direct din focare tuberculoase subpleurale, pe cale limfatică sau hematogenă, dar mecanismul poate fi doar imunologic (fenomen datorat hipersensibilitaţii tuberculinice de tip întârziat). Această ipoteză pare susţinută de constatarea asocierii evidente cu primoinfecţia, cu o latenţă de 6-8 săptămâni, în absenţa unor leziuni pulmonare semnificative, cu culturi negative sau lichid paucibacilar. Totuşi, afectarea infecţioasă directă este frecvent evidenţiată de examenul toracoscopic, când se vizualizează granuloame pe suprafeţe extinse. Examenul macroscopic al lichidului descrie cel mai frecvent aspect sero-citrin, putând fi şi hemoragic sau purulent. La examenul citologic al lichidului pleural se descriu frecvent numeroase limfocite (peste 90%), hematii întregi sau lizate, în număr variabil (de la rare

la mase de hematii – aspect macroscopic sero-hemoragic sau chiar hemoragic), rare PMN-uri, relativ rar aspect franc purulent (empiem tuberculos – deschiderea în pleură a unui focar tuberculos parenchimatos) şi, caracteristic, foarte rare celule mezoteliale (sub 2% - afectarea pleurală pare însoţită de o denudare extensivă a foiţelor pleurale).

Biochimia lichidului pleural evidenţiază caracter de exsudat (proteine >3 g/dl), cu glicopleuria scăzută (mai ales în raport cu glicemia), *adenozin desaminaza* ADA crescută (enzimă specifică activităţii limfocitelor LT4, a cărei dozare este o metodă sensibilă şi specifică, dar ADA este crescută şi în pleurezia din poliartrita reumatoidă, când şi glicopleuria este foarte scăzută). Determinarea ADA în paralel cu raportul lizozim pleural/lizozim plasmatic (un raport mai mare de 2 creşte probabilitatea etiologiei tuberculoase în defavoarea celei neoplazice).

Examenul bacteriologic (microscopie plus culturi) de rutină al lichidului pleural, deşi diagnostic, este pozitiv în doar 11-15% din cazuri. Examenul bacteriologic din sedimentul obţinut prin centrifugarea întregii cantităţi de lichid (utilizată în cercetare) este pozitivă în 40-50% din cazuri.

În practica curentă, diagnosticul se pune pe examenul histopatologic al unui fragment obţinut prin biopsie pleurală. În aproximativ 80% din cazuri se evidenţiază foliculi tuberculoşi. Se pot realiza însămânţări pe medii de cultură din fragmentul biopsiat, cu posibilitatea unei antibiograme ulterioare (contact de MDR-TB). Biopsia se poate realiză percutan, cu anestezie locală, sau în cursul unei toracoscopii (anestezie generală, cu intubaţie oro-traheală).

Tratamentul de bază este cel medicamentos (caz nou - Regimul III, recidivă – Regimul II), dar se poate adăuga (după cum am spus) corticoterapie în doze antiinflamatorie (0,5 mg/kgc Prednison) şi evacuarea cât mai completă a lichidului, fie prin puncţionări repetate, fie prin drenaj pe tub de dren (mai ales în empieme, când tubul de dren constituie o cale convenabilă şi pentru spălături pleurale cu soluţii dezinfectante).

Vindecarea se face, în condiţiile unui tratament corect, cu sechele minime, dar uneori aderenţele pleurale şi îngroşarea foiţelor (pahipleurită) pe suprafeţe extinse duc la sindroame restrictive importante (plămân încarcerat), necesitând decorticarea chirurgicală.

- **Tuberculoza miliară** reprezintă o formă gravă de diseminare tuberculoasă, descrisă la copil, ca manifestare a TBC primar, dar şi la adult, în TBC secundar. Afectarea miliară poate fi sistemică (multiorganică), dar mai ales pulmonară. Mecanismul incriminat este diseminarea limfo-hematogenă a infecţiei din focarul tuberculos iniţial. Cum în mod obişnuit acest lucru este împiedicat (izolarea de vase prin ţesut de granulaţie, fenomenul Koch, etc), apariţia unei miliare semnifică un răspuns imun de foarte proastă calitate al pacientului respectiv. La nivel pulmonar, leziunile, reprezentate de foliculii tuberculoşi, se găsesc iniţial numai în interstiţiu, de unde rezultă, pe de o parte, sindromul restrictiv (eventual cu scăderea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară), dar şi negativitatea examenului bacteriologic – examen direct şi culturi (inclusiv din lavajul bronho-alveolar). Prin evoluţie, sunt treptat afectate alveolele, pozitivând sputa la examenul bacteriologic.

Radiologic se descrie o granulie: desen interstiţial accentuat, cu numeroase opacităţi micronodulare de intensitate subcostală sau chiar costală, cu margini difuze

(inflamaţie perilezională), diseminate uniform (cu afectarea inclusiv a apexurilor), cu respectarea sinusurilor costodiafragmatice.

Eventualele biopsii (pleurale în pleurezie de însoţire, hepatice, etc) pot surprinde diseminarea sistemică.

Tratamentul antituberculos (Regim I/Regim II) trebuie instituit fără întârziere, însoţit de eventuală corticoterapie, tratament de susţinere (oxigenoterapie în caz de insuficienţă respiratorie).

Vindecarea se poate face cu restitutio ad integrum, dar frecvent poate persista un desen reticulo-nodular mult după episodul acut.

- **Asocieri agravante ale tuberculozei**:

- ***TBC şi infecţia HIV/SIDA*** - Tuberculoza constituie principala infecţie oportunistă în SIDA. Cele două boli se agravează reciproc (Infecţia HIV/SIDA distruge limfocitele T4, necesare opririi infecţiei tuberculoase, iar TBC-ul stimulează multiplicarea acestor celule, ceea ce duce la creşterea replicării virale, intrându-se într-o spirală descendentă care duce la decesul bolnavului). Cu cât depresia imună (numărul de celule CD4 mai scăzut) este mai mare, cu atât aspectul radiologic pulmonar este mai atipic, mergând până la aspect normal la cei cu LT4 sub 200. Tratarea concomitentă a celor două afecţiuni (antiretroviral şi antituberculos individualizat) conduce chiar la vindecarea puseului tuberculos, cu ameliorarea SIDA.
- ***TBC şi neoplasmul bronhopulmonar*** - La nivelul cicatricilor tuberculoase vechi (în general sechele de afecţiuni granulomatoase), după 10-20 de ani se poate dezvolta un adenocarcinom. Dezvoltarea acestuia distruge structura fibroasă, putând elibera eventualii bacili restanţi sau nu. Aceştia pot fi morţi şi să pozitiveze pasager sputa la examenul microscopic (culturi negative = bacili „de sortie"), sau viabili (dormanţi), cu reactivarea tuberculozei. Din punct de vedere al apărării imune, ţesutul neoplazic este foarte slab, o eventuală necroză tumorală centrală putându-se suprainfecta tuberculos. Tratamentul citostatic nu este contraindicat în tuberculoză, putându-se realiza concomitenţa celor două tratamente.
- ***TBC şi ciroza hepatică*** - Ciroza hepatică este suficient de imunosupresivă pentru a facilita apariţia unei tuberculozei (infecţie exogenă sau reactivare endogenă). Apar probleme de toleranţă a medicaţiei antituberculoase (HIN, RMP, PZM), acestea necesitând introducere treptată, eventual la doze reduse, cu testarea frecventă a funcţiei hepatice.
- ***TBC şi diabetul zaharat*** - Ca orice infecţie, şi tuberculoza este favorizată de prezenţa diabetului. Semnificativă este dezechilibrarea diabetului: necesarul de insulină creşte, ceea ce face ca eventuala echilibrare anterioară prin antidiabetice orale să se piardă, necesitând trecerea pe insulină (chiar şi aşa diabetul se va echilibra doar după ce se obţine controlul terapeutic al tuberculozei). În D.Z. echilibrat prin insulină, în cazul suprapunerii TBC, este necesară creşterea dozelor.
- ***TBC şi insuficienţa renală cronică*** - Asocierea ridică probleme de dozare a medicamentelor antituberculoase (SM şi EMB). Dacă pacientul se află pe dializă cronică (care conduce la imunosupresie), tuberculoza este o complicaţie frecventă.

- ***TBC şi supuraţia pulmonară*** - O cavernă tuberculoasă se poate suprainfecta, rezultând un abces secundar. În acest caz, baciloscopia este negativă (flora banală inhibă creşterea bacililor tuberculoşi, dar şi constituie un nor de fum care le ascunde).

TRATAMENTUL TUBERCULOZEI PULMONARE este în primul şi primul rând medicamentos, iar terapia chirurgicală, cea adjuvantă, rămânând pe plan secund.

Tratamentul medicamentos antituberculos

Pentru a înţelege tratamentul tuberculostatic, sunt necesare câteva precizări.

1. Tratamentul bactericid este eficient doar dacă este administrat în perioada de diviziune celulară, iar cum teoretic b.K. se divide *intra vitam* o dată pe zi, medicamentele antituberculoase se administrează în priză unică, într-un interval cât mai scurt de timp (minute), zilnic în perioada de atac şi intermitent în faza zisă de consolidare.

2. Trebuie luat în calcul *efectul bacteriostatic postbactericid:* în urma administrării unei doze de antibiotic, teoretic bactericid, cu eficienţa terapeutică de 90%, bacteriile supravieţuitoare intră într-o perioadă de stază (putând sări peste o perioadă de diviziune), a cărei durată depinde atât de tipul bacteriei, cât şi de antibioticul respectiv. Administrarea unei noi doze de antibiotic în acest interval este ineficientă. În cazul terapiei combinate antituberculoase, perioada de bacteriostază se întinde pe 2-3 zile.

3. Într-o leziune tuberculoasă tipică (cavernă = mediul de cultură ideal pentru b.K.), sunt prezenţi bacili cu viteze diferite de diviziune: rapidă (zilnică), cu diviziune lentă şi/sau intermitentă (o dată la câteva zile) şi bacili dormanţi. Chiar şi cei cu diviziune rapidă nu intră toţi în acelaşi moment în diviziune. Bacilii pot trece, în funcţie de condiţiile locale, dintr-o grupă în altă, schimbându-şi ritmul de multiplicare. Tratamentul antituberculos urmăreşte, în prima fază, diminuarea până la dispariţie a bacililor cu multiplicare rapidă, în faza a doua administrarea intermitentă urmăreşte să surprindă bacilii supravieţuitori (cel mai probabil dintre cei cu multiplicare lentă/intermitentă sau dormanţi) în momentul în care ar intra în diviziune.

4. Rezistenţa la medicamentele antituberculoase este fie naturală (de specie - M. bovis este rezistent la Pirazinamidă PZM, micobacteriile atipice şi la Izoniazidă HIN şi/sau Rifampicină RMP), fie dobândită. Unicul mecanism prin care micobacteriile dobândesc rezistenţă la tuberculostatice îl constituie erorile de transcripţie genică din cursul diviziunii celulare, prin care gena care codifică substratul pe care ar urma să acţioneze medicamentul respectiv suferă mutaţii, care exprimate împiedică legarea medicamentului şi deci acţiunea lui. Aceste mutaţii au o probabilitate de apariţie, variabilă în funcţie de medicament (pentru HIN 10^{-6}, pentru RMP 10^{-7}, pentru PZM 10^{-4}, pentru etambutol EMB şi streptomicină SM 10^{-3}). În continuare este necesar să folosim un model teoretic: luăm în considerare o cavernă tuberculoasă cu diametru de 2 cm. Pe suprafaţa internă a acestei cavităţi pot trăi aproximativ un milion (10^6) de bacili. Dacă toţi ar intra în diviziune zilnic, la fiecare 24 de ore numărul de bacili s-ar dubla. Cum rezistenţa la HIN apare o dată la un milion de diviziuni, rezultă că după prima zi apare un bacil rezistent la HIN, a doua zi 4 (2×10^6 diviziuni plus multiplicarea

primului bacil), etc. Cum caverna se comportă ca un bacteriostat (până când nu creşte diametrul, nu pot supravieţui în ea mai mult de 10^6 bacili), rezultatul multiplicării zilnice se elimină prin bronhia de drenaj, bacilii cu chimiorezistenţă având aceeaşi probabilitate de eliminare ca şi ceilalţi. Mai mult, varianta cea mai eficientă metabolic a b.K. este cea sălbatică (cu sensibilitate totală), fapt dovedit de selecţia naturală. De exemplu, majoritatea tulpinilor de M. tuberculosis care devin rezistente la HIN pierd enzima catalază (nu catalaza este ţinta acţiunii HIN, dar probabil aceasta este codificată de o genă aflată în apropierea celei care codifică substratul acţiunii acesteia, mutaţia afectându-le pe amândouă), deci aceşti bacili au un handicap în condiţii normale (absenţa tratamentului cu HIN) faţă de cei sensibili. Dacă s-ar face monoterapie cu HIN, acest handicap metabolic nu ar mai conta, creşterea bacililor sensibili fiind oprită. Acest fenomen a fost observat practic după introducerea în terapie a primului medicament antituberculos realmente eficient, Streptomicina. Sub tratament, pacienţii iniţial pozitivi (evident cu sensibilitate iniţială) se negativau, pentru ca după 2 -3 luni să se repozitiveze, toţi bacilii eliminaţi fiind rezistenţi la SM. Prin asocierea mai multor medicamente antituberculoase, probabilitatea de apariţie concomitentă de rezistenţă medicamentoasă multiplă - singura variantă neacoperită terapeutic - scade dramatic (la un regim cvadruplu HIN+RMP+PZM+SM probabilitatea este 10^{-20}). În aceste condiţii terapeutice, luând în considerare şi faptul că nu toţi bacilii sunt în fază de multiplicare, rezultă că este practic imposibil să apară chimiorezistenţe.

5. După cum am mai spus, eficienţa tratamentului nu este de 100%, ca rezultat numărul de bacili tinde asimptotic către 0, fără a ajunge niciodată nul. Ţinta reală a tratamentului antituberculos este aducerea numărului de bacili la o proporţie la care sistemul imun al gazdei să reuşească fie să îi distrugă (sterilizarea focarelor, idealul), fie să îi izoleze prin fibroză (persistenţă de bacili dormanţi). Reactivarea leziunilor tuberculoase fibroase poate semnifica fie un număr prea mare de bacili restanţi - eventuale chimiorezistenţe iniţiale nedepistate - fie o reactivitate deficitară a organismului, retratamentul necesitând o asociere de 5 medicamente.

Practic, stabilirea intensităţii (numărului de medicamente asociate) unui tratament antituberculos necesită evaluarea aproximativă a numărului de bacili prezenţi în organism, a condiţiilor în care aceştia se multiplică, a riscului de chimiorezistenţă şi a capacităţii de apărare a organismului respectiv. În acest mod chimioprofilaxia (IDR la PPD pozitiv, cu şanse de infecţie activă, asimptomatic şi cu radiografie pulmonară normală) - număr foarte mic de bacili, cu leziuni microscopice - se poate face cu un singur antituberculos (HIN), tratamentul cazurilor de TBC extrapulmonar, fără risc vital, şi de TBC pulmonar necavitar cu extensie limitată se face cu o triplă asociere, cel al cazurilor de TBC extrapulmonar cu risc vital (meningită, miliară) şi pulmonar pozitiv la examenul microscopic direct cu cvadruplă asociere, iar al cazurilor de recidivă, indiferent de localizare, cu cvintuplă asociere, un timp mai îndelungat *(vezi tabelul 13.6.)*. S-a impus ca fiind necesară ***standardizarea regimurilor terapeutice iniţiale***, conform **Programului Naţional de Control al Tuberculozei 2001 - 2005** *(tabelul 13.7.)*.

***Tabelul 13.6**. Regimuri de chimioterapie iniţială recomandate*

Categorii de regim	Indicaţii	Observaţii
I 2 RHZE(S)$_7$ + 4 RH*$_3$	*În tuberculoza pulmonară:* - cazuri cu frotiu pozitiv - cazuri cu frotiu negativ, dar cu imagine cavitară, leziuni extinse *În tuberculoza extrapulmonară:* cazuri cu prognostic sever prin localizare şi/sau evoluţie (meningo-encefalite, pericardite, miliară)	La cazurile cu frotiu încă pozitiv la 2 luni: 3 RHZE(S)$_7$ + 3 RH$_3$
II 2 RHZES$_7$ + 1 RHZE$_7$ + 5 RHE$_3$	Pentru bolnavii aflaţi la primul retratament (recidive, eşec şi reluări după abandon)	Sunt necesare antibiograme fiabile preterapeutic şi la cazurile pozitive la 3 luni de tratament
III 2 RHZ$_7$ + 4 RH$_3$	Restul formelor de tuberculoză pulmonară (cu frotiu negativ şi extensie limitată a leziunilor), pleurezie şi alte localizări extrapulmonare*	

H = Hidrazida, R = Rifampicina, Z = Pirazinamida, S = Streptomicina, E = Etambutol
Numărul trecut înaintea simbolurilor reprezintă numărul de luni iar cel trecut postsimbol reprezintă ritmul de administrare.

Medicamentele antituberculoase sunt clasificate în:

• De primă linie, subîmpărțite în *majore sau esențiale* (HIN și RMP) și *minore sau de asociere* (PZM, EMB și SM). Acestea sunt drogurile cele mai utilizate la nivel mondial în tratamentul oricărei localizări a TBC cu germeni sensibili, fiind cele mai eficiente și relativ ieftine.

• De rezervă, droguri utilizate doar în caz de rezistență la cele majore, sau de intoleranță (reacții adverse majore). Ele au o eficiență modestă, cu toleranță redusă și sunt scumpe. Din această grupă fac parte Tioamidele (Protionamidă PTM și Etionamidă ETM), fluorochinolone (Ciprofloxacină CPX și Ofloxacină OFX), Cicloserină (CS), unele macrolide moderne (claritromicină) și PAS.

Tratamentul bolnavilor cu chimiorezistență la drogurile majore va fi individualizat în funcție de antibiogramă, toleranță, asocieri morbide și medicamente disponibile. Regimul adoptat trebuie să aibă cel puțin 3 medicamente (preferabil 4 sau 5), la care bacilii sunt încă sensibili sau care nu au fost administrate niciodată pacientului.

Tabelul 13.7. *Dozele terapeutice ale medicamentelor antituberculoase*

Medicament	Doze (mg/kgc)*		Doze maxime		Nr. comprimate	
	6/7 sau 7/7	3/7	6/7 sau 7/7	3/7	6/7 sau 7/7	3/7
H	5	10	300 mg	600 mg		
R	10	10	600 mg	600 mg		
H100 + R150					3 cp.+1 R	4 cp+2 H
H150 + R300					2 cp	2 cp+3 H
H50 + R120 + Z300					5 cp+1H+1Z	
Z	30	40	2 g	2,5 g		
S**	20	20	1 g	1 g		
E**	25	25	1,5 g	1,5 g		

** Dozele (mg/kgc) sunt aceleași la adulți și la copii*
***Se adaptează doza în funcție de clearance-ul creatininei*

Ori de câte ori este posibil, se va păstra structura regimului, înlocuindu-se numai medicamentul antituberculos în cauză cu altul sau altele disponibile, folosindu-se cel mai apropiat (spre dreapta) medicament disponibil și încă neutilizat din lista următoare:

RMP, HIN, PZA, SM (AK, KM), ETM (PTM), CS, CPX (OFX), EMB

Astfel:

• HIN sau RMP se înlocuiesc cu SM + PZM;
• SM se înlocuiește cu kanamicină (KM) sau amikacină (AK);
• PZM se înlocuiește ce EMB.

Tratamentul cu aceste medicamente, mai puțin active, trebuie prelungit cel puțin 12 luni, cu control bacteriologic lunar până la negativare, și apoi trimestrial până la terminarea tratamentului.

Pentru aceste cazuri se ia în calcul opțiunea chirurgicală.

Înlocuirea unuia sau mai multor medicamente din regimurile standard, din cauză de rezistență sau intoleranță/efecte adverse majore, sau schimbarea dozelor, a

ritmului sau a duratei administrării acestora (insuficienţe de organ, co-morbidităţi), duce la *individualizarea schemei terapeutice.*

Criteriile de prelungire a tratamentului sunt majore (înlocuirea HIN şi/sau a RMP, oprirea tratamentului cel mult 2 săptămâni, imunosupresii - HIV/SIDA, insuficienţă renală cu hemodializă, imunosupresie iatrogenă) şi minore (înlocuirea PZM şi/sau SM, co-morbidităţi - diabet zaharat, silicoză, etc). În cazul prezenţei unui criteriu major sau a întrunirii a cel puţin 2 minore se prelungeşte tratamentul la 9 luni.

Tratamentul chirurgical al tuberculozei, cândva de bază (era preantibiotică), a devenit o opţiune rezervată cazurilor a căror rezolvare prin tratament medicamentos este improbabilă (cazurile cronice şi cele cu chimiorezistenţe).

Din punct de vedere tehnic, discutăm despre operaţii de exereză (de preferinţă urmând diviziunile anatomice pulmonare - lobectomii, pneumectomii), sau de intervenţii chirurgicale care încearcă să „închidă" cavernele (prin dispariţia spaţiului cavitar, ritmul de diviziune al bacililor în interiorul leziunii scade dramatic, dându-se astfel eficienţă unui tratament de rezervă. Acest tip de intervenţii se fac numai atunci când nu sunt posibile rezecţiile pulmonare (existenţa de leziuni active contralateral sau în parenchimul restant contraindică exereza - se facilitează deschiderea de noi caverne prin tracţiune - dar şi V.E.M.S. mai mic de 1000 ml). Dintre aceste intervenţii amintim:

- *Toracoplastia* prin rezecţia unui număr variabil de coaste (3-5) permite plămânului subiacent să colabeze parţial, cu închiderea cavităţilor. Este aplicabilă cavităţilor aflate la nivelul lobilor superiori, sau cel mult la nivelul apicalului inferior şi determină un grad apreciabil de disfuncţionalitate a membrului superior de partea respectivă.
- *Colapsul extraperiostal* cu bile este aplicabilă cavităţilor cu pereţi duri, fibroşi, situate tot la nivelul lobilor superiori. În aceste cazuri realizarea directă a unei toracoplastii nu ar da rezultat, deoarece caverna nu ar colaba. Printr-o incizie intercostală se abordează pleura parietală, care este decolată cu grijă de pe perete; se curăţă coastele din zona vizată de periost. În spaţiul creat de colabarea plămânului, împreună cu cele 2 foiţe pleurale, se introduc un număr de bile de ping-pong. Se închide plaga, plămânul în re-expansiune se turteşte de planul dur reprezentat de bile,„strivind" caverna.
- În cazul localizării leziunilor la nivelul unui segment pulmonar a cărui bronhie este bine individualizată (cum este de exemplu bronhia segmentului Fowler), se pot închide cavităţile (cavitatea) prin *ligaturarea bronhiei,* realizându-se o atelectaziere cel puţin parţială a segmentului. O variantă a acestei tehnici presupune ligaturarea concomitentă a pediculului vascular.

Intervenţia chirurgicală în sine este şocogenă, deci imunosupresivă, regula fiind ca soluţia chirurgicală să fie precedată de tratament medicamentos conform unei scheme teoretic eficiente (cel puţin 3 luni), eventual până la negativare, şi de asemenea urmat de acelaşi tratament până la încheierea acestuia. Evident, atunci când sunt absolut necesare (urgenţe cu risc vital - hemoptizii masive - pneumotorax secundar cu necesitate de drenaj, etc) se poate interveni „la cald", continuându-se terapia antituberculoasă postoperator.

În ultimă instanţă, chirurgia este singura metodă de amendare a sechelelor tuberculozei (descarcerare pulmonară după pahipleurită extinsă posttuberculoasă, rezecţia unui plămân distrus tuberculos, etc).

Corticoterapia în tuberculoză se utilizează în formele exsudative (afectări ale seroaselor, sau afectări de tip miliar sau bronhopneumonic). În afectările seroase (serozite: pleurezii, pericardite, meningite) se administrează cortizon în doză de 0,5 mg/kgc prednison, în ideea de a scurta perioada simptomatică, de a limita cantitatea de lichid exsudat, implicit cantitatea de fibrină ajunsă în spaţiul dintre foiţele seroaselor, cât şi de a împiedica organizarea ei fibroasă, care ar duce la aderenţe întinse între aceste foiţe (în cazul meningitei ar putea astupa orificiile interventriculare, cu apariţia de hidrocefalie internă). Durata administrării nu depăşeşte 10–14 zile.

În cazul miliarei tuberculoase, aceasta fiind o afectare inflamatorie interstiţială, determină o disfuncţie ventilatorie de tip restrictiv, uneori mergând până la insuficienţă respiratorie. Corticoterapia în doze antiinflamatorii (0,5 mg/kgc prednison) restrânge rapid fenomenul inflamator, cu ameliorarea semnificativă a funcţiei ventilatorii. În cazul afectării extensive de tip bronhopneumonic, focarul pneumonic are la periferie o zonă de parenchim cu arhitectură intactă, dar cu spaţiile alveolare ocupate de exsudat inflamator. Dacă plămânii sunt extensiv afectaţi, pot apare fenomene de insuficienţă respiratorie. Corticoterapia are aici rolul de a recupera rapid aceste teritorii, care redevin funcţionale.

Profilaxia tuberculozei

a. Profilaxia primară

În populaţia generală:

- Vaccinarea BCG la naştere. Deşi există îndoieli asupra eficienţei profilactice a acestei măsuri (studiul Madras), recomandarea OMS este ca vaccinarea la naştere să fie obligatorie în ţările cu endemie ridicată.
- Depistarea surselor - activă (ancheta în focar, ascendentă şi descendentă) sau pasivă (control IDR periodic al copiilor, MRF) – şi izolarea lor epidemiologică (internare).
- Măsuri igienice generale: aerisirea încăperilor, iluminare UV periodică, dezinfectarea suprafeţelor cu soluţii dezinfectante.
- Tratamentul profilactic (chimioprofilaxia) se adresează stărilor de infecţie suspectate (IDR pozitiv) sau sigure (viraj tuberculinic - primoinfecţie). Se realizează de regulă prin monoterapie cu HIN pe o durată de maxim 6 luni. În zonele cu incidenţă crescută a chimiorezistenţelor, se pot asocia 2 medicamente (HIN + PZM, sau HIN + EMB). Se spune că tratamentul profilactic scade de 7 ori probabilitatea de dezvoltare a tuberculozei boală în urma acestei infecţii.

b. Profilaxia secundară

Prima măsură este tratamentul strict supravegheat (TSS sau DOTS), cu monitizarea radiologică şi bacteriologică a evoluţiei. În acest scop se încearcă stimula-a aderenţei pacientului de tratament (gratuitate de transport, eventuale stimulente ateriale sub formă de ajutoare alimentare, dar şi măsuri coercitive, care merg de la amenzi până la aducerea la tratament sub escorta poliţiei).

După încheierea tratamentului, pacienţii rămân în evidenţă, urmând să facă controale radiologice şi bacteriologice semestrial, până la 2 ani.

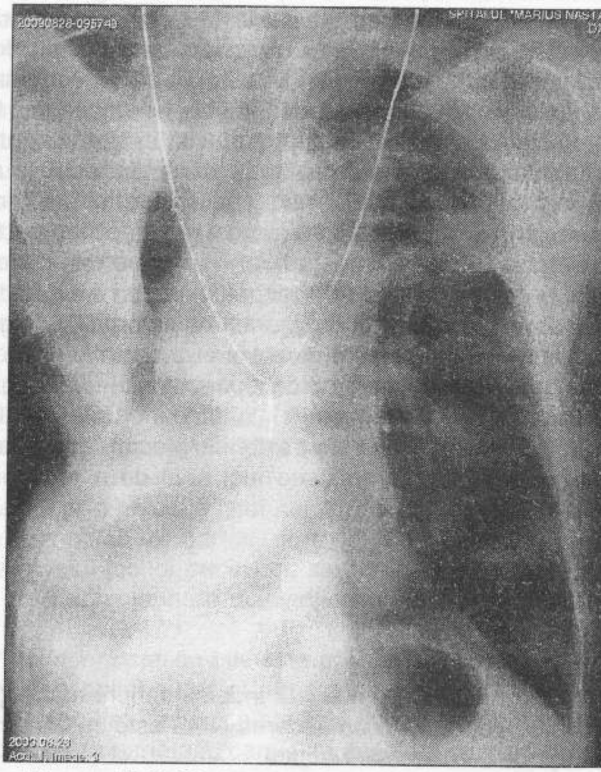


Figura 13.3. Status post-pneumectomie dreaptă, consecutiv unei toracoplastii întinse. Sechele fibroase şi fibroză.

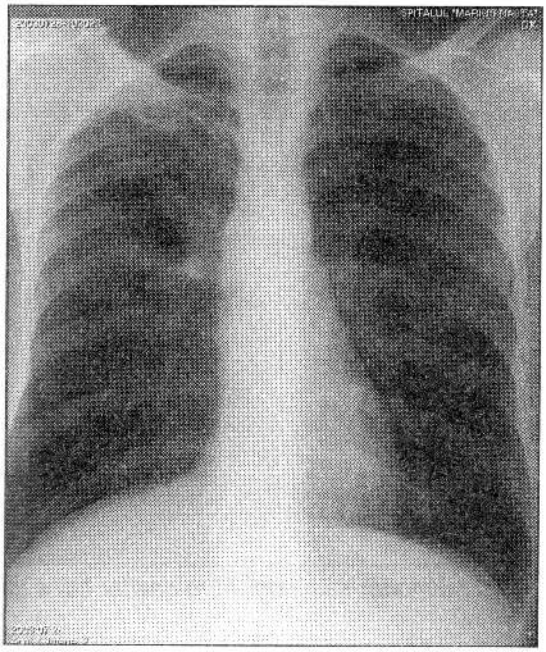


Figura 13.4. *TBC pulmonar fibro-ulcerat lob superior drept (se remarcă retracția LSD, cu ascensiunea micii scizuri)*

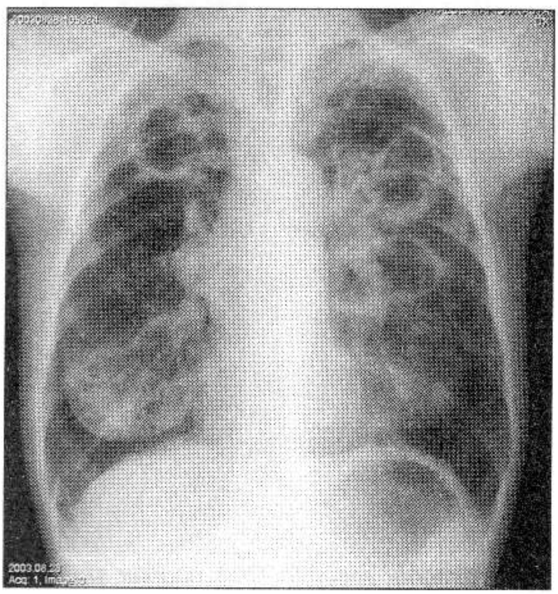


Figura 13.5. *TBC pulmonar secundar fibro-cazeos-cavitar și infiltrativ nodular extins bilateral*

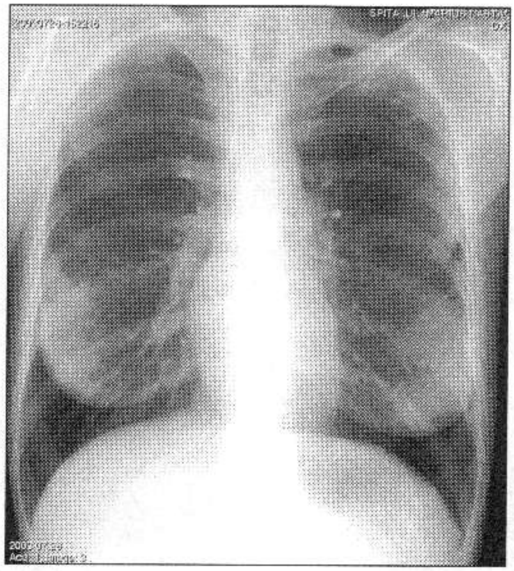


Figura 13.6. *TBC pulmonar secundar fibro-cavitar lob superior stâng*

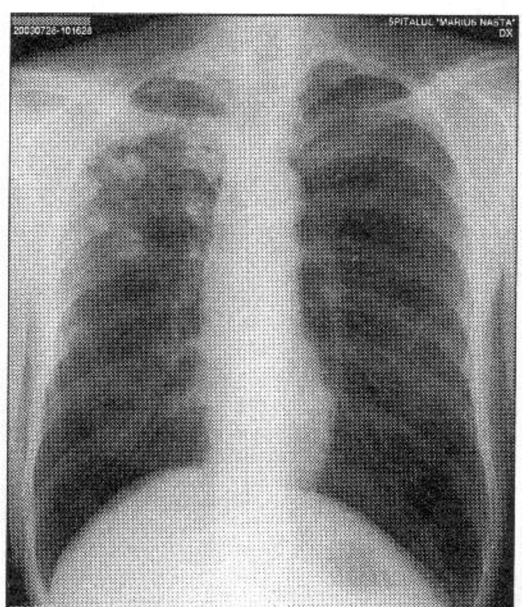


Figura 13.7. *TBC pulmonar secundar fibro-nodular şi infiltrativ-nodular ulcerat lob superior drept*

Bibliografie selectivă:

1. E. Corlan. Tuberculoza pulmonară. În: Medicină internă vol. 1 sub redacția L. Gherasim, Ed. Medicală, 1998.

2. Programul Național de Control al Tuberculozei 2001-2005 – Ministerul Sănătății și Familiei, Direcția Generală de Promovare a Sănătății și Sănătății Publice, Comisia de Pneumoftiziologie, București, 2001.

3. Gh. Bungetzianu, Olga Moldovan. Investigația bacteriologică în Tuberculoză și Micobacterioze. Ed. Academiei Republicii Socialiste România, 1987.

4. T. Panghea, O. Berceanu. Tuberculoza pulmonară, Sibiu, 1997.

CAPITOLUL 14

SUPURAŢIILE BRONHOPULMONARE

DEFINIŢIE

Supuraţiile bronhopulmonare constituie un grup heterogen de afecţiuni de etiologie infecţioasă, caracterizate prin leziuni supurative ale parenchimului pulmonar şi/sau ale căilor aeriene inferioare, manifestate prin sindrom febril de tip septic, uneori sever, bronhoree purulentă (fetidă sau nu), sindrom inflamator biologic important şi cu expresie radiologică polimorfă, cu evoluţie frecvent către cronicizare.

Supuraţiile au în comun câteva caractere:

- Apar cel mai frecvent în condiţii de apărare deficitară, fie datorită unei comorbidităţi (boli cronice debilitante: diabet zaharat, ciroză hepatică, neoplazii), fie unei dependenţe debilitante (alcoolism), fie unor factori locali pasageri sau permanenţi (stenoze bronşice acute prin corpi străini endobronşici - sau cronice prin stenoze cicatriciale sau neoplazice, ţesut de granulaţie – fistule gangliobronşice - compresii extrinseci sau deformări de statică bronşică prin tracţiuni, tulburări ale clearance-ului muco-ciliar – mucoviscidoză, sindroame de diskinezie ciliară) care scad apărarea locală.
- În 80-90% din cazuri sunt responsabile bacterii anaerobe, singure sau asociate cu floră aerobă, fiind necesară identificarea microorganismelor prin prelevări protejate, cu realizarea obligatorie a culturilor pentru organisme anaerobe.
- Tratamentul cuprinde obligatoriu antibioterapie, drenajul colecţiei purulente şi tratamentul condiţiilor favorizante şi de teren.

CLASIFICARE

Supuraţiile se pot clasifica după:

- *localizare:* pulmonare (abcese, pneumonii supurate sau necrotizante), bronşice (bronşiectazii, bronşite cronice cu supuraţie difuză), pleurale (empieme) sau mixte (bronhopulmonare, parenchimatoase şi pleurale, etc);
- *evoluţie:* acute/cronice;
- *agent cauzal:* bacterian (floră anaerobă, aerobă sau mixtă), fungic (aspergillus) sau parazitar;
- *patogeneză:* bronhogenă (aspiraţie), hematogenă (septicemic) sau de contiguitate;
- *asociere:* primitive (abcese pulmonare sau pneumonii necrozate) sau secundare (stenoze bronşice, cavităţi preformate, chiste, bronşiectazii).

ETIOPATOGENIE

Mecanismele de diseminare a infecţiei la nivel pulmonar sunt: calea aerogenă (aspiraţie de particule infectante din focare supurative orale, sinusale, amigdaliene, aspiraţie de conţinut gastric în come, convulsii, anstezie, tulburări de deglutiţie), hematogenă (septicemii cu punct de plecare genital sau digestiv, în cursul manevrelor sau intervenţiilor chirurgicale obstetricale sau ginecologice) şi de vecinătate (abcese subfrenice, mediastinale, procese infecţioase de perete cu penetrare profundă, transtoracică).

Agenţii etiologici cei mai frecvent implicaţi sunt, în ordinea descrescătoare a frecvenţei, dintre anaerobi - bacili Gram negativi din fam. *Bacteroides* şi *Fusobacterium*, coci Gram negativi *Peptococcus* şi *Peptostreptococcus*, bacili Gram pozitivi sporulaţi *Clostridium*, iar dintre aerobi - coci Gram pozitivi *(Staphylococcus aureus* şi *Streptococcus)*, bacili Gram negativi enterobacterii *(Klebsiella pneumonie, Pseudomonas, Enterobacter* şi *Serratia)*. Mult mai rar s-au descris supuraţii cu *Actinomyces, Nocardia* sau *Legionella*. Sunt necesare câteva precizări:

- Germenii care fac parte din familia Bacteroidaceae *(Fusobacterium nucletum* şi *necrophorum* şi speciile de *Bacteroides)* dau frecvent faringo-amigdalite, urmate de septicemie şi abcese pulmonare, în special la tineri. Bacteriemia cu *Bacteroides fragilis* se asociază cu manevre chirurgicale digestive sau obstetrico-ginecologice, când apare aproape caracteristic invazia precoce a venelor regionale, cu apariţia de tromboflebite profunde şi, frecvent, a emboliilor pulmonare. Fenomenele se desfăşoară în următoarea succesiune: embolizare septică, urmată de arteriolită supurată, extensie în alveole învecinate şi perforaţie bronşică cu constituirea abcesului.

Diagnosticul bacteriologic necesită prelevări protejate (puncţie transtraheală, transtoracică, fibrobronhoscopie cu brosaj bronşic protejat) pentru evitarea contaminării prin filiera căilor respiratorii superioare.

FRECVENŢA IZOLĂRII BACTERIILOR ANAEROBE ÎN UNELE INFECŢII

• Peritonite	90%
• Abcese apendiculare	95%
• Avort septic	81%
• Abces pulmonar	85%
• Pneumonii de aspiraţie	90%
• Abcese cerebrale	85%
• Bronşiectazii	50%

BACTERII ANAEROBE CU ROL ETIOLOGIC ÎN INFECŢIILE TRACTULUI RESPIRATOR (în ordinea frecvenţei)

- **Grup fusobacterium *(F. necrophorum, F. nucleatum)***
  - Gram negativ, pleomorfism (bacili, filamente, fusiformi, sfere)
- **Grup *Bacteroides (Prevotella) melanogenicus***
  - Gram negativ, cocobacili, monomorfism, colonii pigmentate în negru
- **Grup *Bacteroides fragilis (B. necrophorum, B. nucleatum* ş.a.)**
  - Gram negativ , bacil scurt, similar cu *E. coli,* coloraţie bipolară

- **Grup coci Gram pozitiv (peptococcus, peptostreptococcus)**
- **Grup coci Gram negativ *(veillonella)***
- **Grup propionibacterium (bacili Gram pozitiv, similar morfologic cu *C. diphteriae)***

***Notă**: de regulă floră polimicrobiană (2-3 specii sau mai multe), cu bacterii nesporulate (mai rar sporulate, ex. Clostridium perfringens).*

MORFOPATOLOGIE

Supuraţiile bronhopulmonare sunt în general localizate la nivelul uneia sau mai multor cavităţi neoformate prin acţiunea necrotizantă a toxinelor bacteriene. Pneumonia necrozată se traduce prin prezenţa de multiple cavităţi cu diametru mai mic sau egal de 1 cm în interiorul unui focar alveolită; un diametru mai mare de un centimetru defineşte un abces.

Peretele unui abces este format (de la interior spre exterior) dintr-un strat de necroză intens producătoare de material purulent, urmat de o zonă de alveolită purulentă şi bogat infiltrat inflamator cu foarte numeroase neutrofile, cu microtromboze vasculare, de grosime variabilă. O parte din perete este formată de ţesut pulmonar normal, cu conţinut scăzut de aer prin atelectazie de relaxare.

Supuraţia poate apare într-o cavitate preformată (chist, bulă, bronşiectazie, tumoare necrozată, infarct suprainfectat, etc).

Formele difuze de supuraţie se realizează prin extensie din aproape în aproape, sau pe fondul unor afecţiuni extinse pulmonare preexistente (bronşiectazii extinse, plămân distrus tuberculos).

TABLOUL CLINIC

Tipic este de pneumopatie acută febrilă, cu alterarea stării generale, corespunzând fazei de constituire. Caracteristică este *vomica* purulentă fetidă (eliminarea în bronhii a colecţiei purulente pulmonare) în cantitate mare sau fracţionată, uneori cu aspect hemoptoic, urmată de regulă de ameliorarea stării generale, marcând trecerea la focar supurativ deschis. Pacientul prezintă o alternanţă de retenţie supurativă febrilă, cu normalizări ale temperaturii însoţite de bronhoree purulentă fetidă.

Auscultaţia pulmonară este de regulă săracă, dar pot fi auzite uneori subcrepitante perifocale, sau sufluri cavitare, în funcţie de dimensiunea cavităţii, dar şi posibile zgomote hidroaerice (barbotarea aerului prin puroi).

ASPECTUL RADIOLOGIC

Este caracterizat de o imagine cavitară cu nivel hidroaeric, într-o zonă de condensare pericavitară, cu contur intern de regulă net, regulat, şi contur extern difuz. Abcesele pot fi unice sau multiple. Grosimea peretelui abcesului este dependentă de:

- abces primitiv sau secundar (supuraţie în cavitate pre-existentă cu perete eventual fibrozat sau pneumonie abcedată);
- reactivitatea individuală (peretele constituie procesul „activ" inflamator, în care are loc răspunsul sistemului imunitar);
- toxicitatea bacteriilor implicate - fie determină fenomene inflamatorii bronşice (bronşiolită) cu apariţia de cavităţi „suflate" pneumatocele, ca în stafilococii, fie „sarcina toxică" este atât de mare încât este împidicată constituirea procesului inflamator;
- condiţii locale (astuparea bronhiei de drenaj, cu apariţia unui ventil care permite circulaţia unidirecţională a aerului - aşa-numitul abces suflat).

Nivelul de lichid din cavitate este dependent de faza de evoluţie a abcesului, de tratamentul primit, de poziţia abcesului (drenaj natural postural) şi de permeabilitatea bronhiei de drenaj (uneori în caz de obstrucţie bronşică totală, întâlnim abcesul plin).

Localizarea abcesului primitiv este dependentă de mecanismul patogenic incriminat. Atunci când în geneza abcesului este implicată aspiraţia, distribuţia supuraţiei se face gravitaţional, astfel dacă aspiraţia se face în cursul decubitului dorsal, cel mai frecvent sunt afectate segmentele apicale şi posterioare ale lobilor superiori şi apicalul inferior, iar dacă aspiraţia are loc în ortostatism, cel mai frecvent sunt afectate segmentele piramidei bazale. În acest context, plămânul drept este afectat de două ori mai frecvent decât cel stâng. În cazul diseminării hematogene, abcesele se localizează la nivelul segmentelor lobilor inferiori (mai bine vascularizaţi).

Uneori, când procesul supurativ are loc la nivelul unor bronşiectazii, aspectul radiologic este de condensări alveolare centrate de mici cavităţi rotunde.

Mai rar întâlnim supuraţia bronşică difuză (bronhoree purulentă fetidă sau nefetidă, pe fond de suferinţă bronşică cronică - de exemplu sindrom bronşitic posttuberculos), în care nu putem vizualiza un focar radiologic supurativ.

În cazul supuraţiei suprapuse peste un plămân distrus (fibrotorax, plămân sub toracoplastie), uneori singurul mod de a confirma radiologic existenţa procesului acut este compararea imaginii actuale, cu un clişeu mai vechi (deosebim leziuni recente de aspectele sechelare).

BIOLOGIC

Biologic de regulă întâlnim un sindrom inflamator biologic important, însoţit de leucocitoză cu neutrofilie. Atunci când sindromul toxic este foarte important, poate apare leucopenie cu neutropenie. Pe măsură ce se instalează un eventual şoc septic (toxico-septic) apar semnele insuficienţei multiple de organ.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Principalul diagnostic diferenţial se face cu tuberculoza şi cu celelalte micobacterioze. Prin definiţie, supuraţiile pulmonare nu includ etiologia micobacteriană.

În fapt, deşi în ultimă instanţă, TBC este o pneumonie cronică, şi are în comun multe elemente cu acestea (evoluţie, aspecte radiologice, etc), aspectele etiologice, epidemiologice, imunologice, morfopatologice şi de tratament le diferenţiază net. Un fenomen relativ frecvent întâlnit, din păcate, este suprainfecţia unei leziuni tuberculoase active (de exemplu o cavernă) cu floră nespecifică, aerobă sau anaerobă, rezultând un proces supurativ care „maschează" tuberculoza, examenul bacteriologic al sputei pentru depistarea bacilului Koch fiind negativ. După tratarea suprainfecţiei, examenul microscopic în coloraţie Ziehl–Neelsen devine pozitiv pentru micobacterii.

Un alt diagnostic diferenţial al abceselor se face cu chistele hidatice rupte şi parţial evacuate, dar de regulă aspectul radiologic este altul (perete subţire, regulat, ca „desenat cu compasul", cu contur intern şi extern regulat, posibila identificare a membranei proligere plutind la suprafaţa lichidului).

Un aspect radiologic asemănător unei pneumonii supurate poate prezenta un noeplasm bronhopulmonar, cu necroză centrală şi nivel hidro-aeric dat de lichidul de necroză (descris macroscopic ca semănând cu gemul de coacăze) - caverna în chenar. În mod obişnuit conturul intern al cavităţii este anfractuos, neregulat, datorat necrozei parcelare neuniforme a ţesutului tumoral, dar şi dezvoltării de muguri tumorali în spaţiul creat, iar clinica este diferită. Evident, este posibilă apariţia unei supuraţii secundare într-o astfel de cavitate.

TRATAMENTUL

După cum am spus mai devreme, discutăm de antibioterapie, drenajul colecţiei purulente şi măsuri terapeutice destinate factorilor favorizanţi.

1. Antibioterapia se face prin asocierea de două sau mai multe antibiotice bactericide cu administrare sistemică alese în funcţie de sensibilitatea germenului sau dacă acesta nu este încă identificat, orientată în funcţie de contextul clinic. Asocierea trebuie să conţină cel puţin un antibiotic activ pe bacteriile anaerobe. Tratamentul trebuie administrat imediat după prelevarea probelor biologice pentru examenul bacteriologic, şi trebuie administrat timp relativ lung (6-8 săptămâni).

În practică, se foloseşte o asociere de Penicilină G în doze medii (5-6 milioane unităţi, dar funcţie de caz se ajunge şi la doze de 10 mil. unităţi pe zi) cu Metronidazol (2-3 grame) - pentru a acoperi şi *Bacteroides fragilis,* şi un antibiotic cu spectru larg pentru flora aerobă eventual asociată - Gentamicină 160–240 mg/zi funcţie de greutate şi funcţie renală.

Tratamentul se re-evaluează după 2-3 zile în lumina rezultatelor bacteriologice.

Frecvent, după 4-5 săptămâni de tratament parenteral, în caz de evoluţie clinică şi radiologică favorabilă, se poate trece la tratament antibiotic oral.

CHIMIOSENSIBILITATEA BACTERIILOR ANAEROBE

Medicament	Clostridium	Bacili gram+nespor.	Propioni bacterium	B.fragilis	Alţi Bacteriodes	Fuso-bacterium	Pepto-coccus	Pepto-streptococcus	Veillone
Metronidazol	3	3	R	3	3	2	3	2	3
Penicilina G	3	3	2	R	0/1	3	3	3	2
Ampicilina Amoxicilina Amp/Sulb Amox/Clav	3	3	2	R	1	3	3	3	2
Oxacilina	3	3	1	R	1	1	2	1	2
Tetraciclina	3	3	3	2	2	3	2	1	1
Eritromicina Lincomicina	3	3	3	3	3	3	3	2	3
Clindamicina	3	3	1	3	3	3	3	2	3
Rifampicina	3	3	1	3	3	3	3	2	3
Cloramfenicol	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Meropenem Imipenem	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Cefalosporine Gen I Gen II Gen III/IV	 R 2(3) 3	 R 3 3	 R 3 3	 R 2 R	 R 3 2	 R 3 3	 R 3 3	 R 3 3	 R 3 3

CHIMIOTERAPIA SUPURAȚIILOR PULMONARE CU GERMENI ANAEROBI

- *Cazuri comune*
  - Penicilină G +/- Metronidazol 2 g/zi
  - Lincomicină 1,5 g/zi i.m.
  - Clindamicină 1-2,4 g/zi (i.v.sau per os)
  - Metronidazol + Clindamicină (Eritromicină)
- *Cazuri grave*
  - Penicilină G + Metronidazol
  - Cloramfenicol i.v.(perfuzii)1 g la 6 ore
  - Penicilină G + Clindamicină
  - Cefalosporine gen. II-III
  - Chinolone gen. III
  - Carbenicilină
  - Ureidopeniciline
  - Piperazinpeniciline
  - Tienamicine

CONCENTRAȚII SERICE ALE PENICILINEI G ÎN TRATAMENTUL CU DOZE MARI, ADMINISTRATE INTRAVENOS (PERFUZII)*,**

Doza Mega U.I	Administrare	Concentrații serice (U.I./ML)		
		Maximă	la 6-8 ore	la 12-16 ore
5	Intravenos (5-10 ml în 1-2 min)	30-130 (30-400)	2-10	0;1
10	Perfuzie scurtă (50-100 ml în 30 min)	Până la 500	Până la 5	Până la 1
20	Perfuzie scurtă (150-200 ml în 40 min)	500-2000 (100-500-2000)	Până la 20	Până la 5

** după Otto,Plempel și Siegenthale, modificat (1975)*

*** Concentrațiile serice pot fi crescute de 5-15 ori prin asocierea de Probenecid (2 g/zi)*

2. *Drenajul colecției purulente* este esențial în procesul de vindecare (vezi ameliorarea clinică ce urmează episodului de vomică). Evacuarea spontană a puroiului din procesele supurative pleuro-pulmonare este cel mai frecvent incompletă. În plus, până la instituirea unui tratament antibiotic eficient, se produc permanent noi cantități de puroi. În practică se poate folosi kineziterapia, eventual aspirația fibrobronhoscopică (se poate verifica și menține permeabilitatea bronhiei de drenaj), și eventual, puncția transtoracică. În cazul abceselor pulmonare voluminoase, juxta-toracice, prost drenate, ca și empiemele pleurale, pot beneficia de instalarea unui drenaj temporar pe tub. Pe această cale, se poate face și spălarea cavității cu substanțe dezinfectante (soluție sterilă de cloramină 2% sau de betadină 10%), sau introducerea directă de antibiotic, cu obținerea unor concentrații mult superioare celor obținute prin administrarea sistemică.

3. *Tratamentul factorilor favorizanţi* cuprinde corectarea factorilor locali (extragerea corpului străin, tunelizare tumorală), dar şi măsuri destinate bolilor sistemice debilitante (echilibrarea unui diabet zaharat, unui deficit protein-caloric avansat).

Terapia chirurgicală se aplică în general cazurilor cu tendinţă la cronicizare (evoluţie spre fibroză cu piOscleroză sau empieme cronice), fiind oricum recomandată numai după controlul, fie şi doar parţial al procesului acut infecţios.

Profilaxia supuraţiilor bronhopulmonare se face prin asanarea focarelor septice O.R.L. (tratamente stomatologice, amigdalectomie, chiuretarea sinuzitelor cronice), corectarea tulburărilor de deglutiţie, a refluxului gastroesofagian, protecţie antibiotică în cursul manevrelor obstetrico-ginecologice şi în cursul intervenţiilor chirurgicale abdominale.

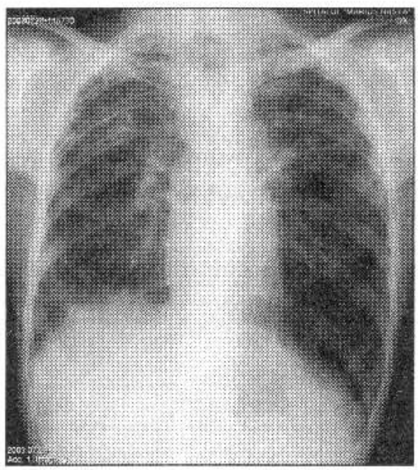


Figura 14.1. *Abces gigant pleuro-pulmonar*

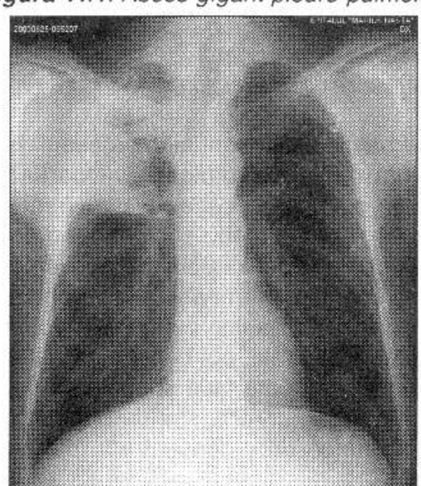


Figura 14.2. *Pneumonie lob superior drept pluri-abcedată*

Bibliografie selectivă:

1. Gherasim L. (sub redacţia). Medicină Inbternă. Vol. I, Ed. Medicală, Bucureşti, 1998.

2. Michel Aubier, Michel Fournier, René Poreinte. Pneumologie. Médicine-Sciences, Flammarion, anul ???

3. Harrison's Principle of Internal Medicine. Thirteenth Edition, McGraw-Hill, Inc. 1994.